

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

No

POUR

228

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel CACHIN

14

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 16 Octobre 1907, à Quang-Yen (Tonkin)

RECHERCHES COMPARATIVES
SUR L'EXCRÉTION BILIAIRE DU CHOLESTEROL
ET DE L'ACIDE CHOLALIQUE

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel CACHIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

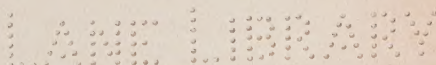
Né le 16 Octobre 1907, à Quang-Yen (Tonkin)

RECHERCHES COMPARATIVES
SUR L'EXCRÉTION BILIAIRE DU CHOLESTEROL
ET DE L'ACIDE CHOLALIQUE

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri).. Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 M^{me} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.....		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PÈRE

LE DOCTEUR CHARLES CACHIN

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MON FILS

A MON FRÈRE YVES CACHIN

Externe des Hôpitaux

A TOUS LES MIENS, A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Professeur de Clinique de la Tuberculose

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Laënnec

En hommage de mon respectueux attachement et de ma très vive gratitude pour le goût si vif de la phthisiologie que m'a fait acquérir son enseignement quotidien.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ET. CHABROL

Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui m'a inspiré ce travail et n'a cessé
de me guider dans les moindres détails
de sa réalisation.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'assu-
rance de ma profonde reconnaissance
pour l'affectueuse sollicitude qu'il m'a
témoignée depuis le début de mes études
médicales et pour l'année d'Internat si
attrayante et si fructueuse passée auprès
de lui.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR M. DUVOIR

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Mon premier maître dans l'Internat,
en témoignage de mon fidèle attachement
et de ma reconnaissance pour tout ce
qu'il m'a appris et pour la souriante
bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BOIDIN

Médecin de l'Hôpital Bichat

*En hommage de mon profond attache-
ment et en souvenir des mois trop courts
où j'eus l'heureuse fortune d'être son
interne.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE BERNARD

*En hommage de ma vive gratitude et
en souvenir des jours si agréables passés
auprès de lui.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Broca

*Avec mes sentiments très reconnaissants
pour son affectueuse bienveillance et son
enseignement si vivant et si enthousiaste.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MOUQUIN

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a guidé avec tant de sollicitude
dans les débuts de mes études médicales.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL BRAUN

Assistant de la Clinique de la Tuberculose

En témoignage d'affectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1925-26 : MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAQUEZ

Externat

1927 : MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT.

1928 : MONSIEUR LE PROFESSEUR VAQUEZ.

1929 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ET. CHABROL.

Internat

1932-33 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN.

1933-34 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ET. CHABROL

1934-25 : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ET. BERNARD

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK,

1935-36 : MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DONZELOT

A MESSIEURS LES DOCTEURS

JACQUELIN, PICHON, POLLET, BOLTANSKI,
LAYANI, SOULIÉ, MOLLARET

Médecins des Hôpitaux de Paris

A MESSIEURS LES DOCTEURS

POIX, PLICHET, MARCELLE BLANCHY, ROBERT WORMS

A MONSIEUR CHARONNAT

Pharmacien-Chef de l'Hospice d'Ivry

Qui m'a donné de si précieux conseils.

A MES CONFÉRENCIERS

MESSIEURS LES DOCTEURS LEYDET,
PAUL GEORGES (*in memoriam*), GÉRARD MARCHANT,
J. CAROLI, J. DECOURT.

INTRODUCTION

Au cours de notre 2^e année d'Internat dans le service du Professeur agrégé CHABROL, nous avons collaboré à la mise au point d'un nouveau procédé de dosage de l'acide cholalique en milieu biliaire et depuis lors sous la direction de notre maître, nous avons poursuivi une étude comparative du cholestérol et des sels biliaires excrétés par le foie.

Ces recherches trouvent leur intérêt dans la discussion si controversée de la formation des calculs lithiasiques. Suivant une théorie très répandue en France, on admet avec KLINKERT et GRIGAUT, qu'à l'état normal la majeure partie du cholestérol sanguin s'élimine par la bile sous la forme d'un produit de transformation dans l'espèce le noyau cholalique des acides biliaires. La lithiase biliaire serait la résultante d'une véritable insuffisance du foie, d'une incapacité de cet organe à transformer en sels biliaires le cholestérol du sang.

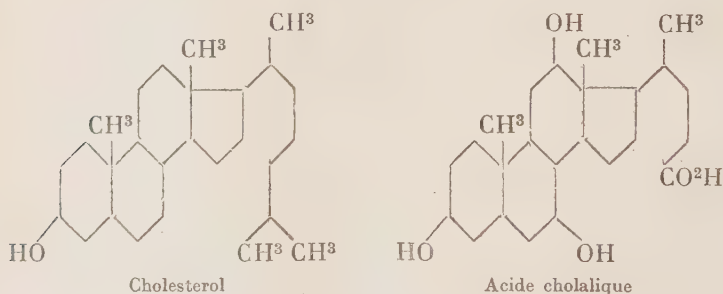
Plus étroite que l'ancienne conception de BOUCHARD, cette théorie voit dans la carence des glycothaurolates l'unique raison de la précipitation calculeuse. Est-elle bien fondée ?

M. GRIGAUT la fait essentiellement reposer sur la parenté des formules du cholestérol et des acides biliaires. Dans la thèse très remarquable qu'il a consacrée en 1912 au cycle de la cholestérinémie, il a longuement développé les arguments suivants :

Par sa formule, ses réactions, ses produits de dédoublement, le cholestérol est une substance voisine de l'acide cholalique.

Tous deux possèdent le même noyau tétracyclique et ne diffèrent l'un de l'autre que par la disposition dans l'espace de groupes hydroxylés et l'apparition dans l'acide cholalique et les acides voisins de fonction carboxyle. Les formules développées montrent l'identité de constitution du cholestérol et des acides biliaires et marquent l'oxydation progressive qui va du cholestérol au terme final, l'acide cholalique, en passant par l'acide lithocholique et l'acide désoxycholique.

Nul doute que l'acide cholalique représente vis-à-vis du cholestérol un produit de dégradation peu avancé; à n'envisager que le nombre et la place des atomes de carbone, il correspond à un cholestérol amputé des trois atomes de carbone terminaux de sa chaîne latérale.



Remarquons toutefois que certaines hormones sexuelles traduisent un état de dégradation du cholestérol beaucoup plus avancé que l'acide cholalique; nous trouvons en elles une réduction aux quatre noyaux cycliques et pour certaines à quelques atomes de carbone voisins. D'ailleurs l'expérience chimique a montré qu'il était possible de préparer plusieurs de ces hormones en partant du cholestérol (Androstérone de RUSICKA et lutéine de BUTENANDT).

Malheureusement pour les sels biliaires, ce passage n'a jamais été réalisé. On obtient bien à partir du cholestérol et à partir de l'acide cholalique des dérivés communs, et

l'on cite à ce propos les expériences de LATSHINOFF, TAPPEINER, HAMMARSTEN, rapportées par GRIGAUT dans sa thèse, mais on n'est jamais passé du cholestérol même à un sel biliaire quel qu'il soit.

La parenté de ces éléments n'est peut-être pas aussi étroite qu'on l'a prétendu. Sans doute lorsqu'on examine leurs formules planes développées, on est tenté d'affirmer leur filiation. Mais on ne peut oublier que les molécules de cholestérol et d'acides biliaires ne sont point planes, comme le laissent croire nos schémas représentatifs. Pour qui envisage leur représentation en relief il faut faire tenir compte des isoméries stéréochimiques et dès lors la filiation de l'acide cholalique et du cholestérol devient moins évidente.

D'autre part, pour qui étudie, non plus le cholestérol, mais ses produits d'hydrogénation, on constate qu'il en existe deux formes : la variété α ou coprostérol, la variété β ou déhydrocholestérol. Et la stéréochimie laisse entrevoir d'autres formes encore. Il est fort probable que ces édifices moléculaires, assez rigides, ne se fondent pas spontanément les uns dans les autres.

Le cholestérol lui-même a pour isomère un autre composé, l'allocholestérol, dans lequel la double liaison caractéristique du cholestérol s'est rapprochée de l'O₂. Les expériences de THANNAUSER, ENDERLEN, JENKE montrent que seul cet allocholestérol engendre chez le chien l'acide biliaire. On ne le rencontre point dans l'organisme.

En définitive, tout porte à penser qu'il existe dans le vaste groupe des stérols, des sels biliaires et des hormones dérivés des stérols, deux ou plusieurs séries indépendantes, ayant un point de départ commun, sans que ce dernier, soit nécessairement le cholestérol. Au récent Congrès de Physiologie (Léningrad, 1935) M. CHARONNAT a longuement fait valoir les raisons stéréochimiques qui tendent à faire ranger le cholestérol et l'acide cholalique dans des séries différentes.

*
* *

Si nous avons rapporté avec quelques détails ces considérations chimiques, c'est pour mieux souligner l'intérêt d'un problème que nous nous proposons d'aborder aujourd'hui sous l'angle de la clinique et de l'expérimentation.

Existe-t-il sur l'être vivant un balancement dans l'excrétion hépatique des sels biliaires et du cholestérol, comme le postule la théorie de M. GRIGAUT ? La question est d'importance puisqu'elle a pour enjeu le problème pathogénique de la lithiase vésiculaire.

1^o Sur une cinquantaine de chiens porteurs d'une fistule cholédocienne après exclusion de la vésicule, nous avons étudié comparativement l'excrétion du cholestérol et celle de l'acide cholalique. Les traités de physiologie ne sont guère explicites à ce sujet, pas plus à l'état normal qu'à l'état pathologique. Il nous a paru utile de préciser comment se comportaient ces deux éléments au cours des cholérèses expérimentales, aussi bien que dans les heures qui suivent le déblocage d'une obstruction cholédocienne.

2^o Parallèlement nous avons entrepris la même étude sur plus de quatre cents biles humaines, recueillies par tubage ou au lendemain d'un drainage chirurgical des voies biliaires.

3^o C'est en nous basant sur cet ensemble de documents que nous discuterons la part de l'acide cholalique dans le déterminisme des calculs biliaires. Il ne s'agit là bien entendu que d'un point particulier d'un très vaste problème. Sans prétendre l'envisager dans son ensemble, nous nous demandons s'il n'est pas exclusif de ramener la lithiase à un déficit électif de l'acide cholalique et de ses dérivés.

PREMIÈRE PARTIE

LE DOSAGE DES SELS BILIAIRES DANS LA BILE PAR LA RÉACTION PHOSPHO-VANILLIQUE

Nous voudrions préciser tout d'abord la méthode que nous avons employée pour le dosage de l'acide cholalique dans la bile. Il s'agit de la réaction phospho-vanillique, dont nous avons fait, en collaboration avec MM. CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET, l'application au milieu biliaire.

Nous n'avons certes point l'intention de faire ici l'historique complet des méthodes de dosage des sels biliaires dans la bile. Nous voudrions simplement rappeler combien l'absence d'un procédé simple et précis fut pendant longtemps un gros écueil pour tous ceux qui étudièrent l'excrétion hépatique de ces substances et faire ressortir combien les méthodes utilisées actuellement encore restent d'une technique longue et minutieuse. C'est ce qui fait tout l'intérêt du procédé simple et précis que nous proposons.

Il n'est pas question d'utiliser pour les multiples recherches de la clinique courante les procédés chimiques pondéraux ou les méthodes utilisant l'hydrolyse alcaline des sels biliaires (telles celles de SCHMIDT, DART, ROSENTHAL, von FALKENHAUSEN) toutes techniques d'une longueur et d'une minutie qui les rendent pratiquement inapplicables.

Dès lors deux ordres de méthodes restent en balance :

les procédés basés sur la mesure de la tension superficielle et les réactions colorimétriques.

Aux premiers on reproche leur trop grande imprécision, qu'il s'agisse de la méthode stalagmométrique utilisée en 1922 par MM. CHABROL, BÉNARD et BARIÉTY, ou du procédé de l'arrachement préconisé par LECOMTE de NOUY et par GOIFFON, d'une technique beaucoup plus compliquée. Au surplus, ces procédés ne sont point applicables sur des liquides duodénaux imprégnés de sulfate de magnésie.

Quant aux méthodes colorimétriques si multiples, qu'elles dérivent de la réaction de PETTENKOFFER ou de celle de DRECHSEL, la plupart restent bien imparfaites et ne permettent qu'un dosage fort approximatif. Telles par exemple la réaction de ALDRICH et BLEDSOE à l'acide sulfurique et au saccharose, et celle de GREGORY-PASCOE à l'acide sulfurique et au furfurool, couramment utilisées par les expérimentateurs américains ; leurs auteurs reconnaissent d'ailleurs la variabilité des teintes obtenues, la nécessité de munir le colorimètre d'un coin de compensation, la difficulté des lectures.

Certes la méthode de CHIRAY et CUNY, adaptation du procédé de HERZFELD et HAEMMERLI, basé sur la coloration que donnent en présence des sels biliaires l'acide phosphorique et le furfurool fournit des résultats beaucoup plus sûrs. Mais ce procédé reste d'une technique longue et délicate, puisqu'il nécessite la précipitation des protéines et des mucines par l'alcool à 95° et une défécation plombique pour éliminer les pigments biliaires, toutes manipulations au cours desquelles on peut craindre une déperdition des sels biliaires. Enfin la nécessité de préparer chaque fois des étalons d'acide cholalique de concentration connue, vient encore compliquer quelque peu la technique.

Tout récemment GOIFFON, NEPVEUX et M^{lle} CHALEIL ont proposé une technique basée sur la propriété qu'ont les acides glycocholique et taurocholique de se mettre en

suspension homogène en présence d'une solution acide de sulfate d'ammonium à demi saturation. Les troubles ainsi obtenus sont mesurables au photomètre. Mais il est nécessaire de priver la bile des albumines, mucine, albumose et peptones, de la dépigmenter, de la délipider, en un mot de réaliser une série de manipulations qui allongent considérablement la technique et au cours desquelles on peut toujours craindre, nous l'avons vu, une perte d'acide cholalique.

La Réaction phospho-vanillique

Nous avons récemment proposé avec MM. CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET une méthode nouvelle de dosage des sels biliaires dans la bile, basée sur la coloration rose que donne avec l'acide cholalique l'acide phosphorique concentré à 60° Baumé et la vanilline en solution aqueuse. Nous l'avons décrite sous le nom de *réaction phospho-vanillique*.

En voici la technique :

La bile ne renfermant pas de substances parasites susceptibles d'induire en erreur avec la réaction phospho-vanillique, nous évitons toute déperdition de sels biliaires que peut provoquer une défécation préalable, et tout en gagnant en précision, la méthode offre sur les précédentes l'avantage de la rapidité. Une dilution de la bile est indispensable ; nous l'effectuons successivement avec de l'eau distillée et avec de l'acide orthophosphorique concentré à 85 % en agissant de telle façon que, dans cette dernière dilution il y ait moins d' $\frac{1}{10}$ de liquide biliaire.

Pour les biles A et C de couleur jaune d'or, nous faisons une dilution au $\frac{1}{5}$ avec de l'eau distillée ; pour la bile B, brunâtre, la dilution varie du $\frac{1}{10}$ au $\frac{1}{50}$, suivant l'intensité de la coloration.

S'il s'agit de bile de chien recueillie directement par fistule du cholédoque, la dilution peut être portée au $1/100$; puis nous faisons une seconde dilution au $1/20$, dans l'acide phosphorique, en mettant 0 cc. 2 de la bile diluée et 3 cc. 8 d'acide phosphorique. Deux variantes sont alors possibles.

A) *Réaction colorimétrique totale.*

Nous préparons pour tout échantillon de bile deux tubes qui contiennent chacun 4 cc. de la dilution phosphorique précédente. On place les tubes au bain-marie bouillant pendant 2 minutes ; on les refroidit sous un courant d'eau et l'on verse dans l'un d'eux 1 cc. de la solution de vanilline à 0 gr. 60 % ; dans le deuxième tube on se borne à verser 1 cc. d'eau distillée ; on agite. Il apparaît alors une belle coloration rose clair dont on apprécie l'intensité à l'aide d'une gamme d'étalons colorés. Nous avons choisi comme étalon le phosphate de cobalt dissous dans l'acide phosphorique ; sa courbe de couleurs est en effet très voisine de celle de la réaction phospho-vanillique ; sa teinte est très stable à condition de conserver les étalons colorés dans des tubes scellés.

Pour effectuer la comparaison colorimétrique nous conseillons l'emploi d'un comparateur à trous. Les résultats doivent être lus entre la 8^e et la 10^e minute. Dans le premier orifice de droite nous mettons le tube où la réaction phospho-vanillique a été effectuée ; devant lui un tube de même diamètre contenant de l'acide phosphorique à 85 % dilué au $1/5$ avec de l'eau distillée ; dans l'orifice situé sur le même plan que ce dernier on place le second tube dans lequel, au lieu de 1 cc de solution aqueuse de vanilline, 1 cc. d'eau distillée a été versé ; il servira de correcteur ; dans le dernier trou, enfin, on essaie les différents tubes étalons.

Pour calculer la quantité d'acide cholalique contenue dans un litre de bile, il suffit d'appliquer la formule suivante :

$$X = D \times E$$

D représente le taux de la dilution la bile.

E représente le chiffre inscrit sur chaque étalon de phosphate de cobalt correspondant à une concentration d'acide cholalique égale à la couleur rose de l'étalon.

B) Réaction de l'anneau-limite.

A défaut d'étalons roses on est forcé de recourir à la réaction de l'anneau-limite.

Après avoir disposé dans un porte-tubes 12 tubes à hémolyse on verse dans chacun d'eux 0 cc. 25 d'une dilution en milieu phosphorique, au 250^e par exemple ; les dilutions sont ensuite effectuées en ajoutant 0,25, 0,50, 0,75, 1 cc., etc... d'acide phosphorique pur à 85 %. Les tubes sont ensuite placés au bain-marie bouillant pendant 2 minutes, puis refroidis. La solution aqueuse de vanilline à 0 gr, 60 % est alors versée à la partie supérieure de chaque tube au moyen d'une pipette effilée, pour éviter un mélange trop intime ; une légère diffusion est cependant nécessaire ; nous l'obtenons en percutant légèrement chaque tube. Lorsque la réaction est positive, on voit apparaître un anneau rose à la limite de séparation des liquides ; vers la 20^e minute les résultats peuvent être lus. Si la réaction est positive dans tous ces tubes, il faut la recommencer en diluant 2 ou 3 fois plus la bile au 500^e ou au 750^e, ou en ajoutant le nombre de tubes nécessaire à l'extinction de la réaction.

Sachant qu'une solution artificielle d'acide cholalique dans l'acide phosphorique à 85 % donne un anneau limite correspondant à un milligramme d'acide cholalique par litre, il suffit pour connaître la concentration X de la bile en acide cholalique d'appliquer la formule $X = I \times D \times N$ (D étant la dilution de la solution bile-acide phosphorique et N étant le numéro qui correspond à la dilution de chaque tube).

La réaction phospho-vanillique, telle que nous venons de la décrire nous paraît offrir une plus grande sensibilité que les réactions de PETENKOFFER ou de HERZFELD et HAEMMERLI.

Peut-on discuter sa spécificité ?

Il n'est guère à la vérité que deux corps qui puissent être gênants : le *tryptophane* donne lui aussi une teinte rose avec l'acide sulfurique et la vanilline ; mais, caractères différentiels suffisamment nets, la coloration est stable durant plusieurs jours, persiste si on la dilue de 50 % avec de l'eau distillée, alors que celle de l'acide cholalique disparaît aussitôt, s'accroît enfin si on chauffe le tube 30 secondes au bain-marie bouillant alors que celle de l'acide cholalique s'efface ou jaunit suivant la concentration du liquide.

En pratique nous n'avons jamais rencontré dans la bile la réaction du tryptophane, non plus d'ailleurs que notre ami Jean COTTET ne l'a notée dans le sang.

L'*indoxyle* donne avec l'acide phosphorique et la vanilline une réaction bleue qui ne peut être confondue avec la couleur donnée par l'acide cholalique.

L'indol donne avec l'acide phosphorique et la vanilline une réaction très sensible, mais on ne le trouve jamais dans la bile. D'ailleurs la teinte qu'il détermine est plus orangée que rose, est longtemps stable, non effacée par la dilution aqueuse, se manifeste à froid, résiste à la chaleur.

Certes il est d'autres substances qui, *in vitro*, pourraient induire en erreur. Elles ont été étudiées par M. CHARONNAT (alcools terpéniques, certains polykénols, quelques alcaloïdes) ; mais on ne les rencontre pas dans les liquides biologiques.

Nous ne nous étendons pas plus sur la réaction phospho-vanillique, une étude très complète en ayant été faite dans la thèse de Jean COTTET qui l'a appliquée à la mesure de la cholalémie.

Précisons cependant que comme toutes les réactions colo-

rimétriques, la réaction phospho-vanillique ne s'adresse qu'aux acides de la série cholalique (glycocholique et taurocholique).

Certes WIELAND et SORGE ont montré que dans la bile humaine l'acide désoxycholique se trouve combiné aux acides gras pour former l'acide choléinique, auquel se rattachent les glyco et taurocholates.

De plus, on y trouve encore, à l'état de trace, l'acide lithocholique et un acide décrit par WIELAND et REVERY sous le nom d'acide anthropodésoxycholique.

Mais, à vrai dire, la proportion de ces acides par ailleurs fort intéressante du point de vue théorique, est si faible, du moins dans la bile humaine, qu'on peut les tenir pour négligeables.

Il est donc relativement exact d'évaluer globalement les sels biliaires en « acide cholalique », noyau commun des deux acides biliaires fondamentaux.

Nous insisterons pour terminer sur les incontestables avantages pratiques de la réaction phospho-vanillique : simplicité, rapidité du dosage, qui demande un minimum de manipulations et n'exige pas la préparation d'étalons colorés.

Dosage du cholestérol

Pour le dosage du cholestérol, nous suivons textuellement la technique au flacon de GRIGAUT, telle qu'elle est décrite dans la thèse de cet auteur sans lui faire subir des retouches de détail qui risqueraient d'entraîner des déperditions. En effet la présence des pigments biliaires ne nous a gênés que bien rarement pour la comparaison colorimétrique et jamais au point d'entraîner des erreurs importantes.

Dosage des pigments biliaires

Nous n'avons pas utilisé la méthode d'HYMANS von den BERGH. La diazo-réaction ne se prête point par définition

au dosage de la biliverdine. Or on sait avec quelle facilité le liquide duodénal s'oxyde, lorsqu'il séjourne pendant quelques minutes à la lumière, dans un laboratoire. Les dosages de bilirubine doivent être extemporanés et comme il s'agit d'évaluer des teneurs en décigrammes, bien plus que des nuances en centigrammes, nous pensons qu'il est inutile et illusoire d'employer une méthode clinique relativement compliquée. La comparaison colorimétrique, très rapide, est suffisante pour ces dosages, à condition d'être pratiquée sans le moindre délai. Selon une technique préconisée depuis longtemps en France par CHABROL et H. BENARD, en Allemagne par MEULENGRACHT, enfin en Amérique, tout récemment, par REINHOLD et WILSON, nous employons comme étalon une solution de bichromate de potasse à 5 gr. ‰, qui correspond à une teneur en bilirubine de 50 cgr. au litre.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR LE CHOLESTEROL ET LES SELS BILIAIRES DANS LA BILE RECUEILLIE PAR TUBAGE DUODÉNAL

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL HISTORIQUE

Sans avoir la prétention de faire ici un historique complet du dosage du cholestérol et des sels biliaires dans la bile, on doit cependant rappeler les deux travaux fondamentaux d'où découlent toutes les recherches actuelles : d'une part, les publications de Windaüs qui, en 1910, précise la structure chimique de la cholestérine, et propose la première méthode suffisamment exacte pour le dosage de ce corps par l'oxydation à la digitonine, d'autre part, la thèse de GRIGAUT, en 1913, qui met au point un dosage colorimétrique, basé sur la réaction de Libermann, et actuellement adopté par tous, du moins en France.

Dès 1912, PIERCE, dose le cholestérol biliaire par la méthode de Windaüs.

Mais c'est SANTE PISANI qui, le premier, mentionne en 1914 la présence habituelle du lipoïde dans le suc duodéal recueilli, par la sonde d'Einhorn, à la dose de 0,50 à 0,60 ‰.

Il faut citer les travaux de MEDAK et PRIBRAM (1915), de STRAUSS et HAHN qui étudient surtout par cette méthode les rapports du cholestérol sanguin et biliaire.

BETH (1921) est un des premiers à doser comparativement cholestérol et sels biliaires dans le liquide duodénal.

HERTZ et KAHN, Mac CASKEY, FITZ REGINALD et ALDRICH MARTHA étudient l'excrétion hépatique du cholestérol au cours de la lithiase et cherchent à obtenir par le tubage duodénal des renseignements pour le diagnostic de la maladie.

CHESTER JONES étudie les sédiments biliaires après centrifugation à grande vitesse du liquide duodénal.

Plus récemment, de nombreux auteurs américains s'attachent à la recherche des cristaux de cholestérol dans la bile ; leur présence est pour eux un appoint important pour le diagnostic des cholécystites calculeuses.

Il faut citer surtout à ce sujet les travaux de BOCKUS, SHAY, WILLARD et PESSEL et ceux de ROUSSELOT et BAUMANN.

En France, LABBE, de MOOR et NEPVEUX comparent le taux de cholestérol dans les biles A et B de l'épreuve de Meltzer-Lyon ; CHABROL, BENARD et GAMBILLARD (thèse de GAMBILLARD 1924), dans de nombreuses publications étudient le taux de cholestérol et des sels biliaires (qu'ils apprécient par le procédé stalagmométrique) au cours de différentes circonstances pathologiques. Ils précisent l'importance des rapports qui unissent entre eux pigments, sels et cholestérine et introduisent la notion des indices biliaires.

BARIETY s'attache plus particulièrement à l'étude des sels et propose un procédé de dosage basé sur la réaction de Petenkoffer, corrigée par l'étude spectroscopique.

CHIRAY et ses collaborateurs (thèse de LECLERC 1926) étudient le liquide duodénal au cours de la lithiase biliaire. Ils dosent d'abord les sels biliaires suivant un procédé gazométrique.

En 1929, MM. CHIRAY, CUNY et MARCOTTE proposent un procédé de dosage colorimétrique des sels biliaires dans la bile, dérivé, nous l'avons vu, de la méthode de HERZFELD et HAEMMERLI.

Ils en font l'application sur le liquide duodénal des sujets atteints de cholécystite chronique.

CHAPITRE II

CRITIQUE DE LA MÉTHODE

Avant d'exposer les résultats des dosages que nous avons pratiqués, et qui portent sur près de 400 biles prélevées par tubage, nous croyons utile de discuter rapidement *la valeur de la méthode*.

Les fluctuations importantes que l'on observe dans le débit des fistules cholédociennes du chien privé de sa vésicule, et dont nous donnerons plus loin quelques exemples très suggestifs, doivent rendre circonspect dans l'appréciation des résultats que peut fournir chez l'homme le tubage d'Einhorn. Aux oscillations physiologiques de la sécrétion biliaire viennent ici s'adjoindre deux nouvelles causes d'erreur : d'une part, les souillures dont peut être entachée la bile, et sa dilution possible par les multiples sécrétions digestives ; d'autre part, les débâcles intermittentes du réservoir annexe qui, bien souvent, se libère partiellement de son contenu dès la pénétration de l'olive dans la cavité duodénale.

Sans aller, avec certains auteurs, jusqu'à dénier toute valeur à cette méthode de recherche, nous pensons qu'on ne peut répondre à ces graves objections qu'en multipliant les observations et en faisant une critique rigoureuse des résultats obtenus.

1^o *Que faut-il accepter comme bile A ?* — Avec la grande majorité des auteurs actuels, en particulier MM. LABBE, CHABROL, CHIRAY, en France, nous dénommons bile A le

liquide jaune, franchement alcalin, que l'on recueille avant toute sollicitation duodénale, lorsque l'olive métallique est en bonne position. Mais il faut d'autre part que ce liquide ait une valeur en pigments suffisamment élevée. Il nous paraît difficile d'accepter comme bile initiale des teneurs en bilirubine de 1 ‰, soit 10 centigrammes au litre. Les examens radiologiques nous ont en effet montré que ces biles jaune pâle étaient le plus souvent diluées par le suc gastrique et recueillies par l'olive métallique en avant du sphincter pylorique. Ceci est du reste confirmé par d'autres travaux. ROUSSELOT et BAUMANN en particulier insistent sur l'importance du contrôle radiologique pour éviter des erreurs de cet ordre.

Nous posons en principe que l'épreuve n'est correcte que lorsque la richesse de la bile A en pigments est au minimum de 25 à 50 centigrammes par litre. Ces chiffres sont d'ailleurs nettement plus élevés que ceux proposés par la majorité des auteurs. C'est ainsi que MM. CHIRAY et MARCOTTE, utilisant, il est vrai, la technique d'Hymans van den Bergh, se contentent de taux de bilirubine variant de 75 à 100 milligrammes pour 1000 cc.

2° *Comment définir la bile B ?* — Théoriquement, ce doit être la bile foncée qui s'écoule après l'introduction duodénale du sulfate de magnésie. Mais nous contenterons-nous d'une bile jaune orange ou exigerons-nous une bile brunâtre ? C'est là que réside l'arbitraire de l'épreuve de Meltzer-Lyon, souligné déjà par CHABROL en 1923. Ceci explique la variabilité des chiffres relevés dans les différentes statistiques.

D'autre part, la bile recueillie après instillation de SO_4MG n'est pas toujours d'origine strictement vésiculaire. Nous relevons dans notre statistique trois observations de malades privés de leur vésicule chez lesquels l'exploration duodénale a pu mettre en évidence l'excrétion intermittente d'une bile brunâtre contenant 1 gramme, 3 grammes, 1 gr. 80 de bilirubine par litre.

De pareils faits sont d'ailleurs bien connus. CHIRAY et MARCOTTE, dans certains cas où l'examen radiologique ou une exploration chirurgicale ultérieure montrèrent l'existence d'une vésicule exclue, recueillent après épreuve de Meltzer-Lyon un liquide foncé qu'ils dénomment pseudo-bile B.

3^o Mais il y a plus : *l'issue de la bile B n'est pas toujours subordonnée à l'introduction du sulfate de magnésie.* — Chez les sujets dont les voies biliaires sont particulièrement irritables, on peut recueillir dès la pénétration de la sonde dans le duodénum une bile brunâtre, très riche en bilirubine, que l'on est tenté de qualifier de bile hépatique sous le prétexte que le sulfate de magnésie n'a pas encore été injecté, mais qui prouve cependant son origine vésiculaire par sa richesse en pigments, en sels biliaires et en cholestérol.

Les observations de cet ordre ne sont pas exceptionnelles : nous en comptons 33 dans notre statistique de plus de 350 tubages duodénaux. Dans ces 33 observations, la teneur de la bile A en pigments était comprise entre 2 gr. 50 et 5 gr. par litre, alors que les chiffres correspondants de la bile B variaient entre 3 gr. 30 et 7 gr. ; parfois même il n'existe aucune différence de coloration entre les deux échantillons de bile (11 fois sur 33). On nous répondra peut-être que dans les observations de cet ordre, il convient d'incriminer la polycholie pigmentaire bien plus que l'excitabilité de la vésicule. Point toujours, car le tubage suivant peut ramener une bile A beaucoup plus pâle.

De pareils faits sont également rapportés par BOCKUS, SHAY, WILLARD et PESSEL. DOSTAL et ANDREWS vont jusqu'à affirmer qu'il est impossible d'assigner une origine définie à tel ou tel échantillon de bile recueillie par tubage.

Sans être aussi catégoriques, ROUSSELOT et BAUMANN pensent que la bile dite hépatique ramenée par la sonde d'Einhorn contient de façon constante une quantité

d'ailleurs variable, de bile vésiculaire. Aussi rejettent-ils les termes de bile A et B ; il leur semble plus logique de parler simplement d'échantillons de *bile diluée* et de *bile concentrée*.

C'est à une conclusion analogue que nous aboutissons.

4^o Ces réserves faites, *quelle teneur pigmentaire devons-nous assigner à la bile B physiologique ?*

Chez les sujets normaux, l'immense majorité des Meltzer-Lyon positifs concerne des biles A ayant une teneur en pigments comprise entre 2 et 3 grammes.

Nous rapportons ici, à titre documentaire, le relevé des biles B pathologiques les plus concentrées que nous avons recueillies à la suite d'une injection duodénale de sulfate de magnésie.

En tête se place un cas de pancréatite chronique sans ictère qui nous donne :

1 gr. de bilirubine (bile A) et 15 gr. (bile B).

Un cas d'hypertension artérielle avec 2 gr. de bilirubine (bile A) et 10 gr. (bile B) ;

Viennent ensuite :

un dyspeptique : 1 gr. 65 de bilirubine (bile A) et 10 gr. (bile B) ;

une malade migraineuse : 0 gr. 50 de bilirubine (bile A) et 10 gr. (bile B).

Nous trouvons en troisième ligne :

12 observations de bile B donnant des chiffres compris entre 6 et 10 gr. Elles concernent : 3 sujets normaux, 5 malades atteints de lithiasse biliaire, 4 sujets présentant un ictère catarrhal ;

19 observations de bile B entre 4 et 6 gr. ;

28 observations de bile B entre 3 et 4 gr.

Derrière ces chiffres, se rangent 70 tubages où la teneur de la bile en pigments était voisine de 3 gr. Ces Meltzer-Lyon sont considérés par nous comme franchement positifs, car la bile A correspondante avait une richesse en bilirubine comprise entre 0 gr. 50 et 1 gr.

Par contre, nous ne pouvons nous empêcher de qualifier de douteuses les biles B renfermant 2 gr. de bilirubine, qui apparaissent dans notre statistique en regard de biles A offrant une richesse pigmentaire de 1 gramme.

Il ressort de ces chiffres que le sulfate de magnésie ne nous livre au cours de l'épreuve de Meltzer-Lyon qu'une minime partie de la bile vésiculaire. L'étude des biles de cholécystostomie peut d'ailleurs en témoigner. Lorsque le chirurgien ponctionne une vésicule biliaire, il nous donne une bile noire dont la richesse pigmentaire est de l'ordre de 30 à 40 grammes.

Le très grand nombre de biles B que l'on prélève chez les sujets normaux, au moyen de sulfate de magnésie, ne correspondent en réalité qu'à un liquide de dilution et ne nous fournissent qu'une biopsie imparfaite du contenu vésiculaire.

En voici du reste un très bel exemple :

Chez une malade (obs. 266) pour laquelle nous avons cliniquement porté un diagnostic de cholécystite calculeuse, un tubage duodénal nous avait fourni les chiffres suivants dans la bile B :

Bilirubine.....	3,50 gr.	taux qui nous permettait de dire (que le Meltzer-Lyon était positif).
Sels biliaires...	4 grammes	
Cholestérol	0,77 gr.	

L'intervention pratiquée par le Docteur BERGERET, dans les jours qui suivirent, permit de recueillir, dans une vésicule distendue, mais indemne de tout calcul, une bile dont l'analyse donna les chiffres que voici :

Bilirubine	12 grammes
Sels biliaires	30 »
Cholestérol	6 »

5° Il est une conséquence directe des faits que nous venons d'exposer : *c'est la variabilité du taux des pigments, des sels*

biliaires, et du cholestérol dans des biles prélevées à des reprises diverses chez le même sujet.

Et de fait, l'étendue des fluctuations que l'on observe dans ces conditions, au cours d'examens pratiqués à des dates souvent fort rapprochées, est considérable. Le tableau suivant en témoigne où l'on voit, dans la bile B, le taux du cholestérol varier de 0 gr. 85 à 4 gr. 20 et celui des sels de 2 gr. 70 à 14 grammes.

Il est donc impossible d'assimiler des analyses de bile à des analyses d'urines : les multiples sécrétions digestives dont le liquide duodénal est la résultante ne nous autorisent pas à évaluer rigoureusement la teneur des principes biliaires au litre, pas plus que les prélèvements imparfaits de la sonde ne nous permettent de calculer leur débit durant un laps de temps déterminé.

M. Dur... Dyspetique. Bilirubinémie : 50 mmgr.

	17 janv.	31 janv.	9 fév.	16 fév.	26 fév.	5 mars	29 mars	30 avril	9 juillet
Bile A	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Pigments	0,30	0,50	0,45	0,60	0,40	0,30	0,50	1	0,70
Sels	1,25	0,60	1,10	2	1,50	0,50	0,70	3,20	1,20
Cholestérol	0,16	0,20	0,26	0,22	0,16	0,25	0,13	0,50	0,33
Bile B									
Pigments	0,70	3,50	2	2	1,50	1,20	2	3	5
Sels	2,70	8,75	7	9,50	12	4	9	11	14
Cholestérol	0,85	2	1,50	1,11	1,36	0,95	1,50	1,55	4,2

Nous ne pouvons, par conséquent, donner des chiffres absolus de la teneur en sels biliaires et en cholestérol des biles A et B chez le sujet normal et au cours des divers états pathologiques.

CHAPITRE III

LES INDICES BILIAIRES

Connaissant les causes d'erreur dont l'épreuve de Meltzer-Lyon est passible que pouvons-nous attendre du tubage duodénal pour étudier chez l'homme la sécrétion externe du foie ?

1^o Nous lui demandons tout d'abord de nous apprendre si la vésicule est libre ou si elle est exclue ; mais, bien entendu, ce n'est pas sur la foi d'un seul échec que nous pouvons accepter la deuxième éventualité. Dans notre statistique de 350 tubages, nous comptons 174 Meltzer-Lyon négatifs dont voici la répartition :

— sujets normaux : 22 tubages, dont 10 négatifs, soit 45,4 % d'échecs ;

— dyspeptiques : 79 tubages dont 32 négatifs, soit 40,5 % d'échecs ;

— lithiasiques (sans ictère) : 70 tubages dont 39 négatifs, soit 55,7 % d'échecs ;

— ictères lithiasiques : 10 tubages, dont 8 négatifs, soit 80 % d'échecs ;

— ictères catarrhaux : 44 tubages dont 18 négatifs, soit 40,9 % d'échecs. ;

— cirrhoses : 40 tubages dont 26 négatifs, soit 65 % d'échecs ;

— diabète sucré : 14 tubages dont 9 négatifs, soit 64,2 % d'échecs ;

— rénaux : 6 tubages dont 3 négatifs, soit 50 % d'échecs ;

— malades atteints d'affections diverses : 64 tubages dont 29 négatifs, soit 45,3 % d'échecs.

L'intérêt de cette statistique gravite évidemment autour du diagnostic de la lithiase vésiculaire. Pouvons-nous dire que nos 55,7 % d'échecs chez les lithiasiques concernent exclusivement des lithiases fermées, c'est-à-dire des vésicules atrophiées ou atteintes d'hydrocholécyste ? — Évidemment non. L'intervention chirurgicale nous a montré dans plusieurs de ces cas dénommés négatifs, que le réservoir annexe avait un orifice de sortie parfaitement libre et une cavité extensible. On ne saurait s'étonner de ces échecs, sachant que dans 45,4 % des cas le Meltzer-Lyon peut être négatif à l'état normal.

2^o Nous pensons que *le but essentiel du Meltzer-Lyon doit être de faciliter l'étude comparative des principes biliaires recueillis à différents stades de concentration.*

Les causes d'erreur sont bien moins grandes lorsqu'on compare entre eux les principes biliaires, dans les différents échantillons du liquide duodénal. Nous établissons alors des rapports, des *indices*, nous permettant de dire : dans ce liquide les sels biliaires, les pigments, le cholestérol conservent leurs proportions physiologiques ou, au contraire : ils se présentent dans un rapport tout différent de celui que l'on observe à l'état normal.

L'intérêt de l'épreuve de Meltzer-Lyon est de multiplier les comparaisons en fournissant des échantillons de biles plus ou moins concentrées. Sans chercher à qualifier de bile A ou de bile B, les divers prélèvements de la sonde, nous les présentons en prenant comme terme de comparaison la richesse du liquide duodénal en bilirubine et nous indiquons pour chaque échantillon, en regard du diagnostic, la teneur en acide cholalique et en cholestérol.

Les graphiques ci-joints résument l'ensemble de notre étude ; sur chacun d'entre eux figure le taux moyen du cholestérol et des sels biliaires correspondant à une teneur

donnée de la bile en bilirubine, chez les sujets normaux et au cours d'un certain nombre d'affections.

Sans trop schématiser, nous pouvons répartir en 3 groupes les résultats de nos différentes analyses duodénales :

1^o Les plus nombreuses témoignent d'un parallélisme assez étroit dans la richesse de la bile en pigments, en sels et en cholestérol.

2^o Moins fréquemment, nous observons une dissociation au profit des pigments, le taux des sels biliaires et du cholestérol étant manifestement abaissé.

3^o Plus rarement le taux des sel biliaires, et parfois celui du cholestérol, s'élève par rapport à celui des pigments.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS D'UNE STATISTIQUE DE 400 TUBAGES DUODÉNAUX

I. — Parallélisme dans la richesse de la bile en pigments, en sels et en cholestérol

Nous rangeons dans ce cadre les sujets normaux, la plupart des dyspeptiques de la pathologie neuro-végétative et la majorité des malades atteints de lithiasé vésiculaire sans ictère.

1^o *Sujets normaux.* — 22 sujets normaux, exempts de toute tare pathologique en général, et de tout signe fonctionnel d'ordre digestif ou hépatique en particulier, nous ont fourni un test de comparaison précis.

La cholestérinémie oscillait chez eux aux environs de 1,50.

La cholémie pigmentaire, dosée par la méthode de l'anneau-limite de MM. CHABROL, CHARONNAT et BUSSON, ne dépassait pas 20 milligrammes.

Comme le montrent nos graphiques, le taux des sels biliaires et du cholestérol varie chez eux d'une façon nettement parallèle à la teneur en pigments.

Le rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{pigments}}$ oscille dans de faibles limites, entre 1 et 1,5 ce qui illustre bien ce rigoureux parallélisme. Dans quelques cas cependant, nous avons vu ce rapport atteindre 2 ou 2,5.

Le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{pigments}}$ varie lui aussi dans des limites étroites entre 0,2 et 0,6. Il est en moyenne de 0,3.

Nous donnons quelques-uns des chiffres dans le tableau suivant :

Sujets normaux

	Pigments	Sels bil.	$\frac{\text{Sels}}{\text{pigments}}$	Cholest.	$\frac{\text{Cholest.}}{\text{pigments}}$
	gr.	gr.		gr.	
Tubage n° 6					
Bile					
Avant SO ₄ MG (A) (1)	2	2,20	1,1	0,40	0,2
Après SO ₄ MG (B)	4	5,50	1,3	0,95	0,23
OBSERV. N° 132					
Bile A	0,50	0,75	1,4	0,17	0,3
Bile B	3	4	1,3	2,05	0,6
Tubage n° 161					
Bile A	0,50	0,70	1,4	0,17	0,34
Bile B	5	7,50	1,5	1,87	0,38
Tubage n° 9					
Bile A	4	4,10	1	1,05	0,26
Bile B	6,30	9	1,4	1,87	0,3

2° *Dyspeptiques et cholémiques.* — Nous avons étudié à part un groupe de 79 *dyspeptiques*, présentant des *troubles neuro-végétatifs divers*. Certains auraient pu rentrer dans le cadre de la cholémie familiale de GILBERT. Chez ces sujets, nous avons trouvé de façon constante une cholémie pigmentaire anormalement élevée, au-dessus de 40 milligrammes. Nous relevons des chiffres de 142 milligrammes, 166 milligrammes. La cholestérinémie était d'ordinaire normale. Nous notons cependant des chiffres de 2,20, 2 gr. 40, et

(1) Pour des raisons de clarté, nous continuons à appeler bile A et bile B les échantillons recueillis avant et après l'injection de sulfate de magnésie, mais en n'accordant à cette dénomination qu'une valeur relative. Voir ci-dessus.

3 grammes, sans qu'aucun signe clinique ou radiologique autorise actuellement le moindre soupçon de lithiase.

a) Nous retrouvons presque toujours dans ce groupe le parallélisme entre les différents principes biliaires noté chez les sujets normaux.

Nos graphiques en font foi, ainsi que les quelques chiffres que nous donnons ci-dessous.

Dyspeptiques neuro-végétatifs

	Pigments	Sels bil.	Sels pigments	Cholest.	Cholest. pigments	Cholémie pigmen- taire
OBSERV. n° 111. Dyspept. inquiet, pesanteur post-prandiales.	gr.	gr.		gr.		gr.
Bile A	0,80	1,60	2	0,18	0,2	0,142
Bile B	2,50	3,90	1,6	0,80	0,3	
OBSERV. n° 118. Bile A	0,80	1,10	1,3	0,40	0,2	0,050
Bile B	3,30	6	1,8	1,07	0,3	
OBSERV. n° 147. Doul. épigast. constipation.						
Bile A	0,50	0,80	1,6	0,18	0,3	0,057
Bile B	3	2	1,5	0,80	0,2	
OBSERV. n° 228. Crises de migraine avec vomissement bilieux.						
Bile A	0,50	0,75	1,5	0,16	0,3	0,068
Bile B	10	9	0,9	2,58	0,25	

b) Dans quelques cas cependant, un taux anormalement élevé de sels et de cholestérol vient rompre l'habituel parallélisme entre les divers principes biliaires.

En voici deux beaux exemples.

	Pigm.	Sels	$\frac{\text{Sels}}{\text{Pigm.}}$	Cholest.	$\frac{\text{Cholest.}}{\text{Sels}}$	
OBSERV. 279.						
Tableau de cholémie famil. de Gilbert.						Cholémie 71 mgr.
Bile A	0,50	0,60	1,2	0,38	0,7	
Bile B	2,50	10,40	4	2,14	0,8	Cholestérinémie 2 gr. 30
OBSERV. n° 281.						
Doul. épigast. état nauséeux inquié- tude, nervosité. . .						
Bile A	0,40	0,45	1	0,19	0,5	Cholémie 46 mgr.
Bile B	5	22,50	4,5	3	0,6	Cholestérinémie 1 gr. 87

Mais ces cas d'élimination anormalement élevée de cho-
lates et de cholestérine restent la minorité parmi ces dys-
peptiques cholémiques qui représentent une si grande par-
tie de la clientèle hospitalière des consultations de pathologie
digestive. Nous n'en relevons que 14 observations sur les
79 malades de cette rubrique que comporte notre statis-
tique, soit environ 17 %.

Chez plusieurs de ces sujets, nous avons recueilli des biles
noires particulièrement abondantes. Nous avons noté fré-
quemment des valeurs pigmentaires de 7 et 10 grammes.
Nous n'avons pas cru devoir en conclure que la vésicule avait
perdu son élasticité. Il serait paradoxal de qualifier d'atonie
les vésicules qui se vident le mieux. Nous en rapprocherons
le cas extrême d'une bile noire prélevée chez un sujet por-
teur d'une pancréatite chronique. Une intervention chirur-
gicale pratiquée par le docteur Brocq, montra chez ce sujet
une vésicule en parfait état et nullement dilatée.

Voici les chiffres notés chez ce malade :

Pancréatite chronique. Vésicule normale

	Pigments en grammes	Sels biliaires en grammes	Cholestérol en grammes
<i>Le 1^{er} juin 1933.</i>			
Bile A	1,50	2	0,50
Bile B	15	24	2,20
<i>Le 9 février 1934.</i>			
Bile A	1	2,50	0,16
Bile B	10	30	3

3^o *Lithiasiques*. — Un groupe de 70 lithiasiques sans ictère mérite de nous retenir davantage, puisque l'on peut discuter à son propos le problème de la formation des calculs.

Chez ces sujets, l'épreuve de Meltzer-Lyon a été franchement positive dans 31 cas, et nous a permis l'étude d'échantillons de bile concentrée. Le pourcentage des échecs ou demi-échecs (55 %) n'est guère supérieur à celui que nous ont donné les sujets normaux (45 %),

En règle générale, nous ne découvrons chez les lithiasiques *aucun déficit, pas plus qu'aucune augmentation du cholestérol ou des sels biliaires*. En d'autres termes, nous notons chez eux les mêmes variations proportionnelles que chez le sujet normal ou cholémique.

Cette conclusion se dégage nettement de nos graphiques I, II, IV, V, et du tableau rapporté ci-dessous, relatant quelques résultats, pris au hasard dans notre statistique :

Lithiasiques sans ictère

Parallélisme des principes biliaires

	Pigm.	Sels	$\frac{\text{Sels}}{\text{Pigm.}}$	Cholest.	$\frac{\text{Cholest.}}{\text{Pigm.}}$	
	gr.	gr.		gr.		
OBSERV. n° 120.						
Femme de 61 ans.						
Coliques hépatiques à répétition. La cholécystectomie pratiquée ultérieurement a montré une vésicule biliaire distendue avec péricholécystite, et la présence de sable biliaire sans grosse concrétion calculeuse.						
Bile A	0,70	1,80	2,5	0,16	0,2	Cholémie 30 mgr.
Bile B	1,50	4	2,6	0,83	0,5	Cholestérinémie 2 gr.10
OBSERV. n° 137.						
Femme de 40 ans.						
Douleur dans l'hypochondre droit avec accès fébriles. L'inject. tétraiodée de la vésicule a montré l'existence d'un gros calcul unique.						
Bile A	0,50	1	2	0,10	0,2	Cholémie 50 mgr.
Bile B.	5	10,80	2	0,71	0,14	Cholestérinémie 2 gr. 10
OBSERV. n° 189.						
Femme de 35 ans.						
Crises répétées de cholécystite lithiasique vérifiées par la radiographie.						
Bile A	0,50	1,05	2	0,13	0,26	Cholémie 40 mgr.
Bile B	2,50	6,60	2,5	0,67	0,26	Cholestérinémie 1 gr. 65

Lithiasiques sans ictère (suite)

	Pigm.	Sels	$\frac{\text{Sels}}{\text{pigm.}}$	cholest.	$\frac{\text{cholest.}}{\text{pigm.}}$	
	gr.	gr.		gr.		
OBSERV. n° 53. Homme 36 ans. Col. hép. suivie de subict. passager.						Cholémie 72 mgr.
Bile A	1,35	1	0,9	0,20	0,17	
Bile B.	8	9	1,1	1,05	0,13	Cholestérinémie 1 gr. 90
OBSERV. n° 344. Cholécystite calcu- leuse. Crises doulou- reuses. Images de calculs après radio- tétrane.						Cholémie 28 mgr.
Bile A	1	1,40	1,4	0,50	0,5	
Bile B	2,50	8	3,5	2,50	1	Cholestérinémie 2 gr. 50
OBSERV. n° 117. Femme de 36 ans. Coliques hépatiques à répétition.						Cholémie 44 mgr.
Bile A	0,65	1,20	1,9	0,10	0,1	
Bile B	1,40	5,80	4,1	0,75	0,4	Cholestérinémie 1 gr. 60
OBSERV. n° 171. Femme de 35 ans. Cholécystite calcu- leuse ancienne, véri- fiée par la radiogra- phie.						Cholémie 32 mgr.
Bile A	0,30	0,40	1,3	traces		
Bile B	6	14	2,3	2,30	0,3	Cholestérinémie 1 gr. 5

Il ressort de ces chiffres, *la constance remarquable du rap-
port $\frac{\text{cholestérol}}{\text{pigments}}$* qui varie exactement dans les mêmes limites

que chez le sujet normal, et l'absence de déficit des sels biliaires.

Il existe cependant des exceptions à cette règle. C'est ainsi que chez 7 malades nous avons noté un abaissement notable, soit du cholestérol (1 cas), soit des sels biliaires (1 cas), soit des deux à la fois (5 cas). Ceci ressort du graphique III, concernant 4 de ces sujets chez lesquels la teneur en bilirubine était de 3 grammes.

Voici les chiffres constatés chez deux d'entre eux :

	Pigments	Sels	Sels Pigments	Cholest.	Cholest. Pigments
	gr.	gr.		gr.	
OBSERV. N° 7					
C. hépatiques. Cholécystite avec périchol. . . .					
Bile A	1	0,50	0,5	0,10	0,1
Bile B	8	4,50	0,5	0,50	0,06
OBSERV. N° 203					
Gros calcul sur le cliché radiog. Hydrocholécyste à l'intervention. (Dr Bergeret).					
Bile A	0,50	0,15	0,3	0,08	0,16
Bile B	1,30	0,70	0,5	0,15	0,11

Mais ces faits restent rares : 7 cas sur 70, soit 10 %.

Dans l'ensemble, nos résultats concordent avec ceux de MM. CHABROL, Henri BENARD et GAMBILLARD. Il ne faut pas s'attendre, nous disent ces auteurs, à trouver dans la bile des lithiasiques un excès de cholestérol ou un déficit de sels biliaires.

MM. LABBE, de Moor et NEPVEUX signalent l'absence d'hypercholestérimie vésiculaire au cours de la lithiase. Allant plus loin, ils notent la diminution relative du taux du cholestérol dans la bile B, par rapport aux biles A et C.

Mais ce sont surtout M. CHIRAY et ses collaborateurs, qui ont insisté sur la diminution des principes biliaires dans la bile vésiculaire des lithiasiques. Hypcholestérinochole, hypocholalocholie sont pour eux un fait très fréquent dans la bile B de ces sujets, allant d'ailleurs de pair avec une diminution des autres éléments : bilirubine, calcium (FOWEATHER et COLLINSON), fer (DOMINICI).

L'abaissement des sels biliaires est également signalé par SIKKO, SIGENOI et par SHOENHEIMER et HRDINA.

On vient de voir qu'au contraire, dans notre statistique portant sur 70 liquides duodénaux chez des malades atteints de lithiasie, nous ne rencontrons de pareils faits que dans 1/10 des cas environ.

Nos dosages de cholestérol et de sels biliaires n'ayant point porté sur de la bile filtrée, nous ne mettrons pas nos chiffres en opposition avec ceux de CHIRAY ; nous réserverons la question de l'hyposolubilité du cholestérol chez les lithiasiques ; nous nous bornons à noter une fois de plus que dans la très grande majorité de nos tubages duodénaux, chez les lithiasiques sans ictère, le cholestérol et les sels biliaires n'étaient ni en déficit ni en excès.

Sans amorcer ici une discussion pathogénique, remarquons d'ores et déjà que nos résultats cadrent mal avec les théories physio-pathologiques de la lithiasie, qui incriminent avant tout le déficit des sels biliaires, témoin possible d'une insuffisance cholaligénique du foie.

Etude du rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$

Dans ces dernières années, un élève d'ASHOFF, NEWMANN, a étudié le rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$ en comparant une trentaine de biles vésiculaires qui traduisaient différents aspects de

la lithiasie humaine. Avec ses techniques de dosage le rapport oscille autour de 15 chez le sujet normal, reste aux environs de 16 lorsque la bile renferme exclusivement des calculs pigmentaires, tombe à 6 s'il s'agit de calculs cholestériniques mixtes.

A la vérité, les conclusions qu'en tire NEWMANN, nous paraissent assez contestables, car il a opéré sur des biles d'autopsie.

Plus récemment ANDREWS, SHOENHEIMER et HRDINA font le même rapport sur 30 biles de cholécystite lithiasique, fraîchement recueillies au cours d'intervention chirurgicales. Ils trouvent un chiffre moyen de 3,4. Mais n'ayant pas eu l'occasion de prélever une bile vésiculaire normale, ils doivent se contenter comme témoin, du chiffre trouvé par NEWMANN chez le cadavre, soit 15. Ils concluent, que les sels biliaires sont très diminués par rapport au cholestérol, dans la bile des lithiasiques.

VALEURS pigmentaires en grammes pour 1.000	SELS BILIAIRES VALEUR DU RAPPORT : $\frac{\text{SELS BILIAIRES}}{\text{CHOLESTÉROL}}$ DANS LA BILE DE 300 TUBAGES DUODÉNAUX							
	Sujets normaux	Dyspeptiques	Lithiases vésiculaires	Ictères	Cirrroses	Diabètes	Rénaux	Splénectomies
0,50	6	4,6	3,6	2	3,22	5	3,45	11,5
1	4,8	5,1	5	5,3	4	3,5	4,5	7,5
1,50	3,1	4,2	5,6	4	2,5	2,5	3	15,2
2	9,3	7,3	7	7,8	3,4	3,4	3	
3	7,5	6,6	5,3	3,7	4	"	5	
4,50	7,4	6,6	6,1	9,5		5	2,5	
6	5	4,4	7,8	7,1				

Nous avons effectué des comparaisons du même ordre sur les prélèvements imparfaits de la sonde d'Einhorn et trouvé, pour sept valeurs pigmentaires différentes, les chiffres du tableau ci-joint. On y verra que le rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$ oscille entre 3,1 et 9,3 chez le sujet normal,

3,6 et 7,8 chez le lithiasique, autrement dit qu'il n'y a pas de modifications appréciables au cours des cholécystites calculeuses.

C'est dire une fois de plus que nous ne pouvons formuler, à l'aide du tubage duodénal, aucune conclusion précise concernant la pathogénie de la lithiasie biliaire.

II. — Les sels biliaires et le cholestérol sont diminués par rapport aux pigments

Cette dissociation au profit des pigments s'observe surtout au cours de l'ictère catarrhal et des cirrhoses du foie.

ICTÈRES DU TYPE CATARRHAL.

1^o Nous avons pratiqué le tubage duodénal chez 44 sujets présentant un *ictère catarrhal ou infectieux bénin*. Chez certains d'entre eux nous avons pu répéter cet examen à de nombreuses reprises.

a) Chez ces sujets nous trouvons dans le duodénum une bile franchement colorée, où la bilirubine figure à des taux allant de 0,50 à 2 grammes, parfois plus, comme le montrent nos graphiques. Ce pigment ne représente pas un résidu de bile vésiculaire, car l'épreuve de Meltzer-Lyon permet assez souvent de recueillir dans les ictères des échantillons A et B franchement catalogués, ceci même chez des malades très jaunes, ayant des matières fécales complètement blanches et une cholémie pigmentaire de 0,80 à 1 gr. ‰.

b) En règle générale, on constate dans la bile de ces sujets, une diminution considérable des sels biliaires et du cholestérol par rapport à la bilirubine ; l'ictère est dissocié au profit des pigments, comme l'avaient déjà noté MM. CUA-BROL et BENARD avec une technique plus imparfaite.

On verra sur nos graphiques que cette dissociation est constante, quelle que soit la richesse du liquide duodénal en bilirubine.

Dans les quelques chiffres que nous donnons ci-dessous, on remarquera la chute considérable et d'ailleurs symétrique des indices $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ et $\frac{\text{cholestérol}}{\text{pigments}}$ qui tombent respectivement de 1,5 et 0,3 chez le normal, jusqu'à 0,1 et 0,09. Par contre le rapport $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$ reste dans les limites physiologiques, illustrant une fois de plus la destinée parallèle des lipoides et des glycotaurocholates.

	Pigments	Sels	$\frac{\text{Sels}}{\text{Pigments}}$	Cholest.	$\frac{\text{Cholest.}}{\text{Pigments}}$
	gr.	gr.		gr.	
OBSERV. n° 71					
Ict. cat. au 6 ^e jour. Mat. décolorées. HAY et GMELIN dans les urines					
Bile A	0,50	0,05	0,1	traces	»
Bile B	1,50	0,20	0,1	0,18	0,1
OBSERV. n° 169					
Ict. cat. au 8 ^e jour. Cholestémie : 33 cgr. Mat. décolorées.					
Bile A	0,45	0,20	0,4	traces	»
Bile B	1	0,45	0,4	0,10	0,1
OBSERV. n° 273					
Ict. cat. chez une syphilitique en traitement.					
Bile A	0,65	0,50	0,7	0,10	0,1
Bile B	2	1,20	0,6	0,18	0,09

Dans certains cas nous avons pu suivre toute l'évolution de l'ictère, grâce à la sonde d'Einhorn. Nous avons toujours été frappé par un parallélisme évident entre le taux du cho-

lestérol et celui de l'acide cholalique. Ensemble leurs taux s'élèvent au déclin de l'ictère souvent avant qu'apparaisse la crise de diurèse.

Voici une observation de cet ordre.

OBSERVATION 255. — Malade présentant un ictère catarrhal avec jaunisse assez intense, matières décolorées, réactions de Gmelin et de Hay positives dans les urines. Foie un peu gros, débordant le rebord costal. Cholémie : 520 milligrammes.

Cholestérinémie : 2 gr. 70.

1) Tubage duodénal au 6^e jour de l'ictère :

Bile A : Pigments	0,40
Sels	0,15
Cholestérol	0,05

Pas de bile B.

2) Tubage duodénal au 12^e jour de l'ictère (alors que l'état du malade ne s'est guère modifié) :

Bile A : Pigments	0,50
Sels	0,30
Cholestérol	0,09

Les résultats du tubage cadrent avec l'état clinique.

3) *Tubage au 20^e jour.* — Il y a une amélioration clinique ; le malade est moins jaune. La cholémie n'est plus que de 330 milligrammes. Cependant les matières ne sont pas encore recolorées. L'oligurie persiste. La cholestérinémie est encore de 2 gr. 60.

	Pigments	Sels	Cholestérol
Bile A	2,50	3,50	0,37
Bile B	3,30	5	0,80

Sur les résultats de cet examen, on peut annoncer une amélioration rapide. En effet, une diurèse abondante apparaît 48 heures plus tard et le malade déjaunit en quelques jours.

CIRRHOSES DU FOIE.

1^o Nous pouvons faire état de 40 tubages chez les cirrhotiques. Comme MM. CHABROL, H. BENARD et GAMBILLARD

en 1922, nous avons été frappé de recueillir très souvent des liquides fortement colorés, dans les hépatites dégénératives les plus manifestes. « Quel que soit le rôle que l'on veuille bien prêter au foie, disaient ces auteurs, qu'on le considère en physiologie comme l'agent élaborateur de la bilirubine, ou que l'on voit en lui le simple filtre chargé de l'éliminer, dans toutes les conceptions on est conduit à s'étonner de l'abondance des pigments dans le duodénum des cirrhotiques ».

Mais il faut surtout insister sur la raréfaction des sels biliaires et du cholestérol dans les cirrhoses atrophiques. C'est dans des cas de cirrhoses de Laënnec que nous relevons les chiffres les plus bas de notre statistique pour les indices biliaires. Glycotaurocholates et cholestérol sont diminués tous deux de façon constante dans la bile de ces sujets,

Voici quelques observations tout à fait suggestives :

	Pigments	Sels	$\frac{\text{Sels}}{\text{Pigments}}$	Cholest.	$\frac{\text{Cholest.}}{\text{Pigments}}$
OBSERV. n° 73. 48 ans éthyliste avoué ; grosse ascite ; mauvais état général.	gr.	gr.		gr.	
Bile A	0,50	0,25	0,5	traces	»
Bile B	2	0,10	0,05	0,11	0,05
OBSERV. n° 67. Cirrhose de Laënnec ; gros oedèmes ; état général médiocre.					
Bile A	1	traces	»	0,07	0,07
Bile B	1	0,50	0,25	0,12	0,06

Dans certains cas d'hépatite graisseuse, les sels et le lipide ne se trouvaient dans le liquide duodénal qu'à l'état de traces.

OBSERVATION 25.— Association d'un gros foie, légèrement

douloureux avec ascite modérée, d'une polynévrite, et de lésions pulmonaires tuberculeuses chez un homme de 47 ans.

Un tubage duodénal donne les résultats suivants :

Bile A : Pigments	1 gramme
Sels	0,05
Cholestérol	traces

La mort survint dans les 10 jours qui suivirent cet examen.

2^o *Les cirrhoses hypertrophiques*, par contre, ne s'accompagnent pas d'une dissociation aussi marquée. Parfois même elles fournissent des chiffres voisins de la normale. Le taux des sels biliaires et du cholestérol semble donc bien en rapport avec l'activité fonctionnelle de la glande hépatique.

Bien plus il n'est pas exagéré d'écrire que lorsque le tubage d'Einhorn ne révèle point de dissociation chez les cirrhotiques, le pronostic est relativement favorable. A l'appui de cette thèse, nous pouvons relater l'observation de deux malades amaigris, soumis à la ponction, que l'on aurait été tenté de condamner si l'abondance de leurs sels biliaires et de leur cholestérol n'avait plaidé en faveur de l'activité fonctionnelle de la glande hépatique.

OBSERVATION 175. — Un homme de 40 ans, boulanger, se présente à nous avec une ascite volumineuse, des œdèmes très importants des membres inférieurs, du subictère et des signes évidents d'intoxication alcoolique. L'amaigrissement a été de 12 kilogs dans les 3 derniers mois. L'état général est médiocre. Des gingivorragies, du purpura complètent le tableau. Une ponction retire 12 litres de liquide citrin, et permet de palper un foie dur et ptosé mais qui ne paraît pas augmenté de volume.

Le pronostic semble très fâcheux.

Un tubage d'Einhorn donne les chiffres suivants :

Bile A : Pigments	1 gramme
Sels biliaires	5 grammes
Cholestérol	0,40

Ce résultat semble tout d'abord être en désaccord avec l'état clinique du malade. Et cependant l'évolution fut favorable : l'état général s'améliora, l'ascite ne se reproduisit pas. Nous avons vu quelques mois plus tard cet homme en bonne santé apparente. Chez lui, une épreuve de galactosurie provoquée avait également fourni les éléments d'un pronostic favorable, en parfait accord avec les résultats de l'examen de la bile.

Nous pensons que le tubage duodénal peut donner chez les cirrhotiques des renseignements forts intéressants sur l'état fonctionnel du foie, et venir utilement s'adjoindre aux autres épreuves d'insuffisance hépatique.

3^o En regard des dissociations fonctionnelles qui sont le propre des cirrhoses veineuses, nous relaterons dans un cas de *maladie de Hanot* une intéressante polycholie portant sur les 3 éléments de la bile, et bien en accord avec la conception du diabète biliaire :

	Pigments	Sels biliaires	Cholestérol
	gr.	gr.	gr.
OBSERV. 126. Maladie de Hanot.			
Bile A	2,50	8	1,15
Bile B	3,50	13	1,45

CANCER DU FOIE.

Deux cas de cancer massif du foie « en amande », nous ont donné des biles fortement colorées, mais très pauvres en sels biliaires et surtout en cholestérol.

OBSERVATION 162. — Cancer du foie à forme fébrile et douloureuse, pseudo-lithiasique. L'autopsie a montré l'existence d'un cancer massif primitif typique en amande.

	Pigments	Sels	$\frac{\text{Sels}}{\text{Pigments}}$	Cholestérol	$\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Pigments}}$
	gr.	gr.		gr.	
Bile A	1,50	0,60	0,4	traces	
Bile B	5	1,80	0,3	0,08	0,01

Par contre, dans un cas de cancer secondaire, nodulaire, à une phase où l'état général était encore relativement bon, nous relevons des chiffres voisins de la normale.

ABCÈS DU FOIE.

Dans un cas d'hépatite amibienne, nous avons également recueilli une bile très pauvre en cholestérol et en sels biliaires.

NÉPHRITES CHRONIQUES.

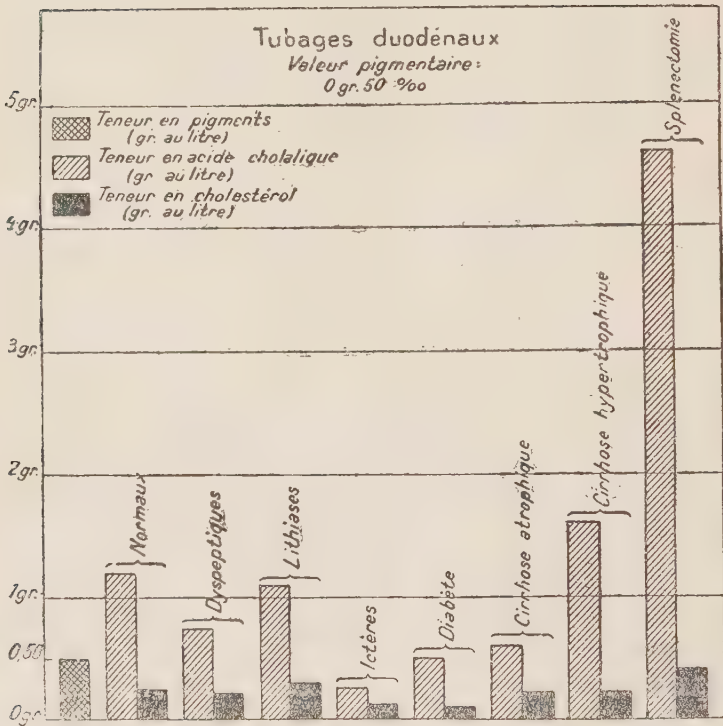
Nous retrouvons enfin la dissociation duodénale au profit des pigments chez six malades brightiques, sans ictère et sans cirrhose, que nous avons soumis au tubage duodénal. Bien que la bile de ces sujets fut relativement riche en bilirubine, elle nous a donné des chiffres de cholestérol et surtout d'acide cholalique remarquablement faibles. Ce contraste pourrait suggérer d'intéressantes digressions pathogéniques, si cette première statistique était confirmée par des observations nouvelles.

III. — Les sels biliaires ou le cholestérol sont augmentés par rapport aux pigments

1^o Nous avons vu que l'on trouvait pareille augmentation chez certains sujets, dyspeptiques, neuro-végétatifs, répondant assez bien au tableau clinique de la cholémie familiale

de Gilbert : chez ces sujets toutefois, une telle formule reste l'exception.

GRAPHIQUE I

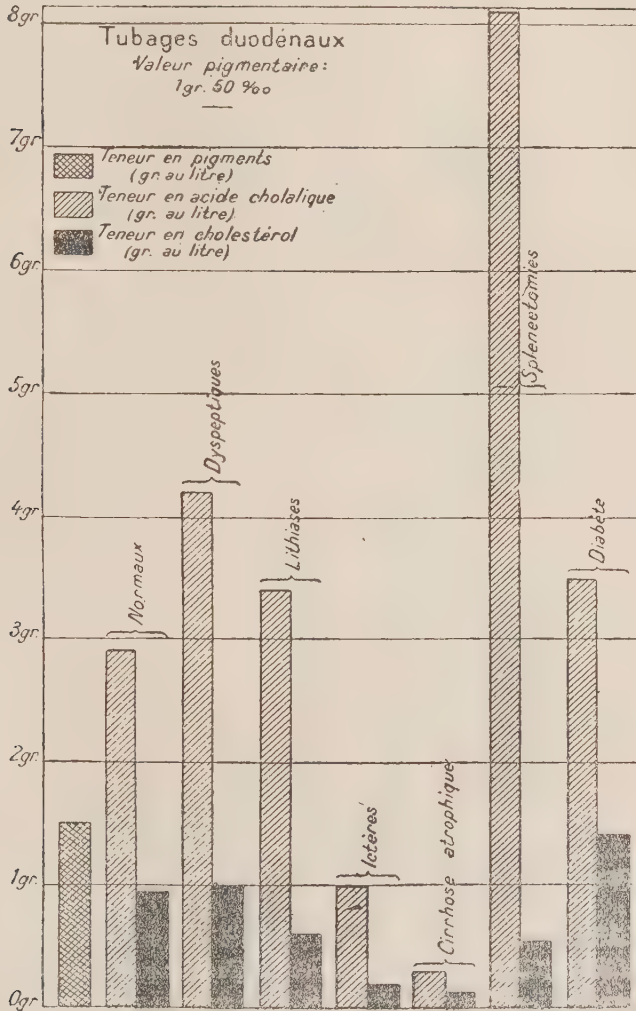


2° Pouvons-nous parler d'une dissociation duodénale au profit des sels biliaires et du cholestérol en compulsant nos observations de *sujets diabétiques* ?

Dès 1910, BACMEISTER, dosant par la méthode Windtäus le cholestérol excrété par des diabétiques porteurs de fis-

tule biliaire, concluait à une augmentation nette de cette substance.

GRAPHIQUE II

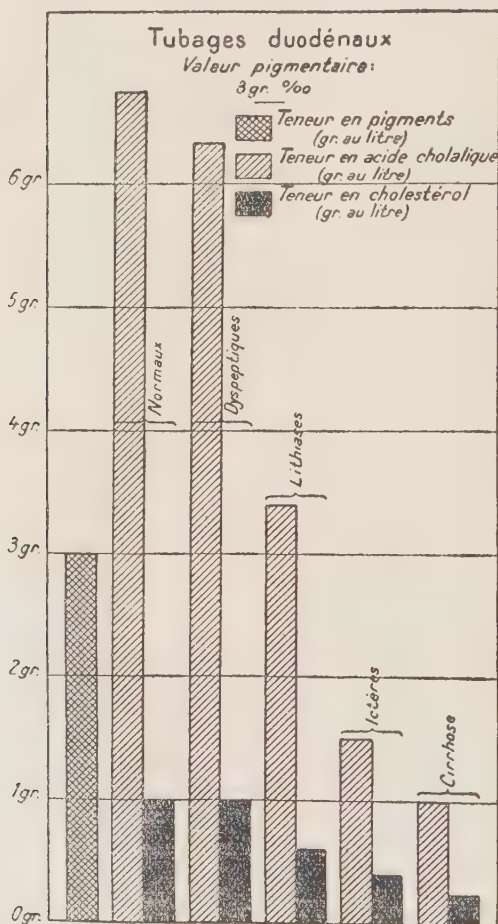


En 1924, MM. CHABROL, H. BENARD et GAMBILLARD publiant une importante statistique de tubages duodénaux, signalaient à leur tour l'hypercholestérinochololie du diabète.

Nous relevons dans notre statistique les observations de 15 diabétiques.

a) Chez 5 d'entre eux, soit $1/3$ des cas, nous notons une

GRAPHIQUE III



très nette augmentation du cholestérol biliaire qu'accompagne, mais dans de moindres proportions, une élévation des sels.

Dans 4 de ces cas, la cholestérolémie était normale.

Voici une de ces observations.

OBSERVATION 24. — Homme de 40 ans, obèse (110 kilogs). Diabète sucré diagnostiqué il y a une dizaine d'années à l'occasion d'une poussée de furonculose. Depuis, régime mal suivi ; cependant pas de syndrome acidosique.

Glycosurie : 30 grammes par 24 heures.

Glycémie : 1,35.

Cholestérinémie : 1,70.

Résultats de l'examen de la bile :

	Pigments	Sels	$\frac{\text{Sels}}{\text{pigments}}$	Cholestérol	$\frac{\text{Cholestérol}}{\text{pigments}}$
Bile A	1,15	5,50	4,6	1,50	1,3

Nous en rapprochons un cas de *diabète bronzé*.

OBSERVATION 92. — Chez un homme de 32 ans, présentant un grand diabète avec dénutrition (tolérance négative aux hydrates de carbone, glycémie à 3,30, et réaction de Gérardt positive dans les urines), une mélanodermie généralisée, enfin une cirrhose hypertrophique avec gros foie dur et irrégulier, nous avons trouvé des chiffres de cholestérol et de sels biliaires dont l'élévation très considérable contrastait de curieuse manière avec ce que l'on observe d'ordinaire dans les cirrloses graves :

	Pigments	Sels	$\frac{\text{Sels}}{\text{Pigments}}$	Cholestérol	$\frac{\text{Cholestérol}}{\text{Pigments}}$
Bile A	0,40	4,50	11,2	0,80	2

b) Par contre, chez nos 10 autres diabétiques, les indices biliaires étaient voisins de la normale.

En conclusion s'il peut exister, au cours du diabète, des dissociations au profit du cholestérol et des sels biliaires, la règle est loin d'être absolue.

3° Nous avons retrouvé pareille dissociation chez un malade atteint d'une *leucémie lymphoïde*, à forme splénomégaly, traitée par la radiothérapie.

A deux reprises la bile de cet homme s'est révélée fort riche en cholestérol et surtout en sels biliaires :

	Pigments	Sels	Sels Pigments	Cholest.	Cholest. Pigments	Cholesté- rolémie
	gr.	gr.		gr.		gr.
OBSERV. 202.						
20 décembre 1933.						
Bile A	0,50	1	2	0,35	0,7	1,58
Bile B	2	11,50	5,7	1,43	0,7	
12 mars 1934.	(grosse amélioration par la radiothérapie)					
Bile A	0,75	1,50	2	0,60	0,8	1,36
Bile B	2	13	6,5	1,60	0,8	

S'il n'était téméraire de tirer des conclusions d'une unique observation, pareils faits pourraient soulever des aperçus pathogéniques intéressants.

40 Mais les sujets qui nous ont donné les plus belles disso-
ciations au profit des sels biliaires sont *deux malades splé-
nectomisés* : ceci ressort d'ailleurs très nettement de nos gra-
phiques.

L'une de ces malades avait subi, en 1926, l'ablation d'une
rate volumineuse et dure, dénommée splénomégalie primi-
tive. Dans les années qui suivirent, elle vit son foie s'hyper-
trophier et s'indurer, et elle présente actuellement une cir-
rhose hypertrophique indéniable. Assez anxieuse et fort pré-
occupée de son état, cette malade a accepté 10 fois de suite
le tubage d'Einhorn, et nous avons eu l'étonnement de dé-
couvrir à plusieurs reprises dans sa bile A aussi bien que dans
sa bile B, un taux très anormalement élevé de sels biliaires.

Ce fait est encore plus frappant si on le compare aux
chiffres si faibles que donnent habituellement les cirrho-
tiques. Cette ascension des sels biliaires ne s'accompagne pas
d'une élévation parallèle du cholestérol qui reste voisin du
chiffre normal.

Voici d'ailleurs les résultats de quelques-unes de nos analyses duodénales chez cette malade :

	Pigments	Sels	<u>Sels</u> Pigments	Cholest.	<u>Cholest.</u> Pigments
	gr.	gr.		gr.	
<i>27 déc. 1933.</i>					
Bile A	0,50	2,40	4,8	0,17	0,3
Bile B	1,25	8,40	6,7	0,45	0,3
<i>11 janv. 1934.</i>					
Bile A	0,40	8,30	20	0,45	1
<i>23 février 1934.</i>					
Bile A	0,70	4,40	6	0,15	0,2
<i>30 mars 1935.</i>					
Bile A	0,25	2,34	9	0,15	0,6
Bile B	1,25	9,50	7,6	0,20	0,6
<i>18 mai 1935.</i>					
Bile A	0,20	2,25	11	0,15	0,7
Bile B	1,25	9,50	7,6	0,39	0,6

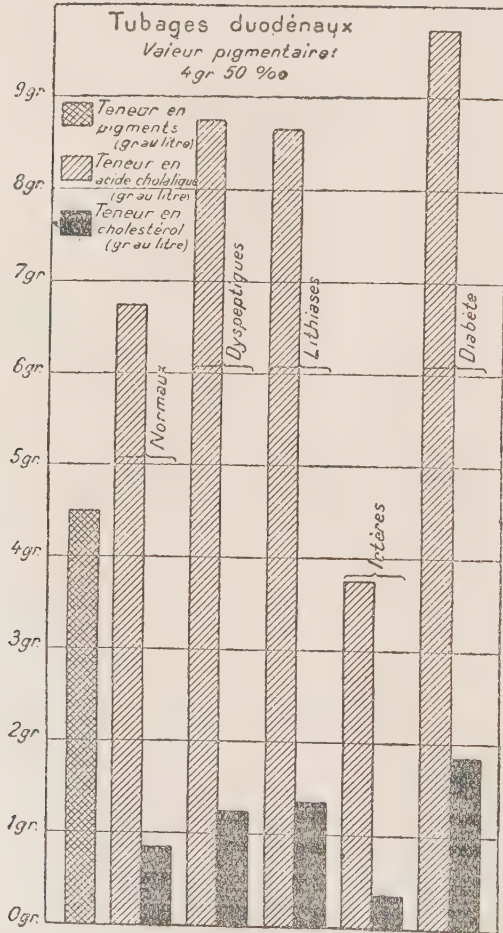
Chez une autre malade, splénectomisée pour des hématoméses rattachées à un syndrome de Banti, nous avons également noté une abondante excrétion hépatique de sels biliaires :

Observation 256	Pigments	Sels	Cholestérol
Bile A	0,25	1,40	0,10
Bile B	1,10	7	1

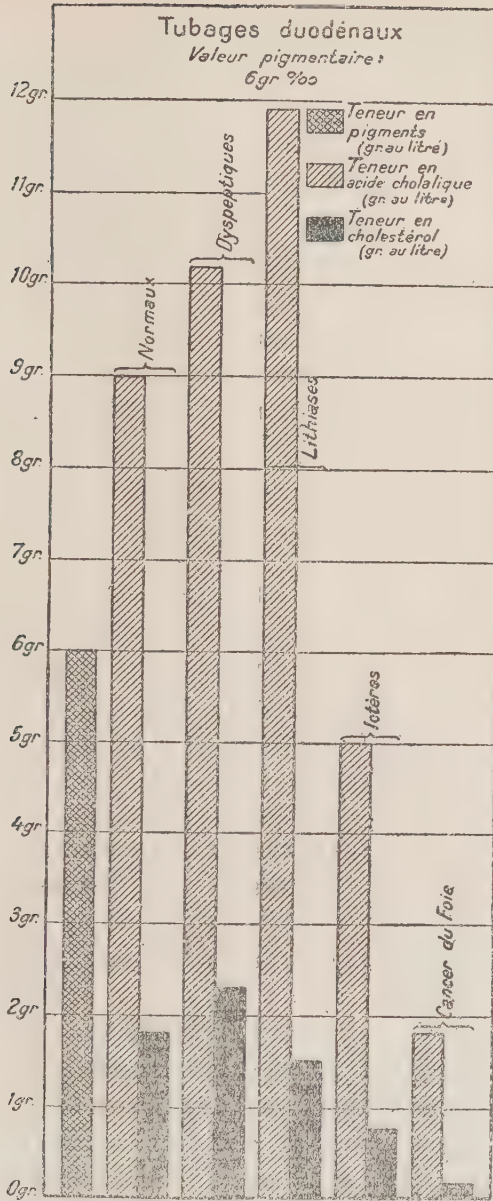
Un cas analogue a été relaté par MM. CHABROL et BÉNARD en 1922, chez une malade splénectomisée avec succès par M. HARTMANN pour un ictère chronique splénomégalique. La bile de cette malade renfermait une quantité considérable de sels biliaires, à en juger par le nombre anormal de gouttes que donnait la stalagmométrie.

On sait depuis les recherches d'ABELOUS et SOULA que la rate ne reste pas étrangère au métabolisme du cholestérol. Son ablation n'est-elle pas susceptible de modifier également

GRAPHIQUE IV



le cycle des sels biliaires ? Les données cliniques que nous venons d'exposer posent ce problème ; elles nous ont conduit à pratiquer sur l'animal quelques recherches expérimentales dont nous relaterons plus loin les résultats.



Conclusions

Du point de vue clinique, il ne faut guère compter sur le tubage d'Einhorn pour établir un diagnostic de lithiase vésiculaire ; la dissociation cholestérino-pigmentaire n'est point le propre de cette affection ; elle s'y révèle d'ailleurs fort inconstante ; il ne faut pas s'attendre davantage à découvrir dans la bile hépatique des lithiasiques de grandes variations du cholestérol et de l'acide cholalique.

L'intérêt du tubage est surtout d'ordre doctrinal ; nous pouvons aborder grâce à lui d'importants problèmes de physio-pathologie hépatique ou biliaire. Il nous a appris que tout ictère tendait vers la dissociation au profit de la bilirubine et aux dépens de l'acide cholalique, et que la même dissociation existait dans les cirrhoses atrophiques sans ictère ; cette dernière constatation est particulièrement troublante, car elle laisse supposer que la biligénie pigmentaire ne s'effectue point dans les mêmes territoires que la biligénie saline.

Le tubage nous a également montré que chez les brighiques, l'élimination de l'acide cholalique et des acides aminés, glycocolle, et taurine, se trouvait, elle aussi, perturbée.

Nous nous sommes par ailleurs étonnés d'observer chez trois malades splénectomisées une remarquable excrétion des sels biliaires, faisant contraste avec la pauvreté relative de la bile en pigments. Accessoirement, nous avons souligné le degré de l'hypercholestérinochole chez certains diabétiques.

Mais surtout nous voulons insister sur le *très remarquable parallélisme d'excrétion biliaire du cholestérol et de l'acide cholalique* que nous avons mis en évidence dans la quasi totalité des cas, aussi bien chez le sujet normal que chez le lithiasique, chez le malade présentant un ictère catarrhal ou porteur d'une cirrhose du foie.

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LE CHIEN PORTEUR D'UNE FISTULE BILIAIRE

CHAPITRE PREMIER

CHOIX DE LA TECHNIQUE

Les imprécisions inhérentes au prélèvement par la sonde du liquide duodénal chez l'homme, nous ont conduit à étudier, sur le chien, en collaboration avec MM. CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET, l'excrétion biliaire du cholestérol et des cholates.

Nous avons le choix entre deux méthodes :

- les fistules biliaires permanentes ;
- les fistules biliaires temporaires.

Pour l'établissement *d'une fistule biliaire permanente*, on peut employer la méthode de DASTRE, en fixant à la peau la vésicule d'un chien dont le cholédoque a été réséqué ou recourir à une fistule cholédocienne permanente sans exclusion de la vésicule. Mais le meilleur procédé est celui de la fistule biliaire fermée stérile de ROUS et Mc MASTER : ablation de la vésicule biliaire, adaptation sur le cholédoque d'une canule de verre, pansement stérile.

Mais les causes d'erreur restent nombreuses.

Lorsqu'on n'exclue pas la vésicule, on reste à la merci d'un réservoir annexe dont les alternatives de débâcle et de rétention donnent à la fistule un débit fort irrégulier.

MM. CHABROL, LESCŒUR et Justin BESANÇON ont ainsi vu la sécrétion biliaire des 24 heures, varier de 56 à 330 centimètres cubes sans raison apparente.

Même avec la technique de ROUS et Mc MASTER, les résultats sont imparfaits. On note parfois des fluctuations incontrôlables, nous disent SMITH, GROTH et WHIPPLE qui l'ont expérimentées sur une large échelle. Et, ajoutent ces auteurs, il faut encore compter avec les torsions du cholédoque au point où est fixée la canule, avec les dépôts de mucus ou les précipités divers qui en obstruent temporairement la lumière.

Et que de soins sont nécessaires pour maintenir stérile la fistule ! A vrai dire une surveillance constante de l'animal est indispensable.

Pour toutes ces raisons, nous avons préféré nous adresser à la méthode des *fistules biliaires temporaires*, selon le procédé que GILBERT, CHABROL et BÉNARD ont préconisé en 1912 dans leurs expériences sur la biligénie pigmentaire consécutive aux injections intra-veineuses d'hémoglobine.

Pour nous mettre à l'abri de la grande cause d'erreur que représente la voie biliaire annexe, nous avons toujours fait précéder nos fistules cholédociennes temporaires d'une exclusion de la vésicule par ligature du cystique.

Nous sommes évidemment dans l'obligation d'opérer sur des animaux anesthésiés, à jeun depuis la veille au soir, que nous sacrifions en fin d'expérience.

L'anesthésique employée dans tous les cas fut le choralose qui, à la dose de 0 gr. 12 par kilogramme, offre le double avantage de donner un sommeil suffisant et de ne point inhiber la sécrétion biliaire. Bien plus ce corps possède une action cholérétique, légère mais certaine dont nous sommes obligés de tenir compte, en ne commençant l'expérience que lorsque les effets, qui n'excèdent pas 2 heures, en sont terminés.

CHAPITRE II

L'EXCRÉTION DES PRINCIPES BILIAIRES A L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE

Nous nous sommes demandé tout d'abord quel était à l'état normal le cycle d'excrétion du cholestérol, des sels biliaires et de la bilirubine. Les traités de physiologie ne fournissent à ce sujet que des renseignements contradictoires, très vraisemblablement en raison des fluctuations considérables que présente, d'un jour à l'autre, la sécrétion biliaire des chiens porteurs d'une fistule vésiculaire permanente.

Nous avons fait porter nos recherches sur 8 chiens chloralosés. Dans ces conditions expérimentales nous avons noté, avec MM. CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET, que la *bilirubine n'obéissait pas aux mêmes lois que l'élimination des taurocholates et du cholestérol*.

Sur le chien normal, endormi par le chloralose, la concentration en pigments évolue en sens inverse du débit hydrique de la bile : lorsque la sécrétion se raréfie, la bile vient à fonder. Il n'en est point ainsi pour les sels et le cholestérol : la concentration de ces principes biliaires varie dans le même sens que le débit de la bile ; leur teneur au litre augmente lorsque le débit hydrique devient plus abondant. Cette règle est presque absolue au cours des premières heures, mais au fur et à mesure que la saignée biliaire se prolonge, la concentration des sels et de la cholestérine tend à diminuer en même temps que le débit hydrique.

En règle générale, on peut dire que le cholestérol et les sels biliaires ont une excrétion parallèle ; malheureusement celle-ci est intermittente. Sur 8 chiens chloralosés, considérés indemnes de toute tare pathologique, nous avons vu trois fois le débit horaire des sels varier en une après-midi du simple au quadruple (chiens 521 et 525). Par contre, chez 5 autres animaux, le débit horaire s'est maintenu à un taux sensiblement uniforme dans les heures qui ont suivi l'établissement de la fistule cholédocienne ; (chiens 515 et 522).

Il importe de méditer sur ces variations physiologiques, avant de pousser plus avant les investigations expérimentales dans le domaine des cholagogues et d'aborder le délicat problème de la cholaligénèse.

Nous donnons ci-dessous le protocole détaillé de quelques-unes de nos expériences. Nous avons recueilli la bile de $1/2$ heure en $1/2$ heure, voire même de $1/4$ d'heure en $1/4$ d'heure, à partir de la 2^e heure après l'établissement de la fistule, de façon à ne pas tenir compte de la cholérèse du chloralose. Il nous a paru plus simple cependant, dans la majorité des cas, lorsque cela ne modifiait pas sensiblement l'allure de la courbe d'excrétion des principes biliaires, de rapporter les résultats à l'heure.

Excrétion des principes biliaires chez des chiens porteurs d'une fistule cholédocienne.

a) Exemples de chiens dont l'excrétion biliaire a peu varié

Chien 515		1 ^{re} heure	2 ^e heure	3 ^e heure	4 ^e heures	5 ^e heure	6 ^e heure	7 ^e heure	8 ^e heure	9 ^e heure
Volume horaire de la bile		5 cc. 5	7 cc.	5 cc.	7 cc.	6 cc.	7 cc.	9 cc.	10 cc.	7 cc.
<i>Bilirubine</i> } Débit horaire		6 gr. 50 0 gr. 035	9 gr. 0 gr. 063	9 gr. 0 gr. 045	7 gr. 50 0 gr. 038	6 gr. 50 0 gr. 039	7 gr. 50 0 gr. 038	7 gr. 50 0 gr. 017	5 gr. 0 gr. 050	5 gr. 0 gr. 035
<i>Sels biliaires</i> } Débit horaire		11 gr. 0 gr. 060	14 gr. 50 0 gr. 104	11 gr. 20 0 gr. 056	16 gr. 0 gr. 112	15 gr. 0 gr. 090	14 gr. 0 gr. 098	11 gr. 0 gr. 099	7 gr. 25 0 gr. 036	3 gr. 70 0 gr. 045
<i>Cholestérol</i> } Débit horaire (en milligr)		0 gr. 07 0 milligr. 38	0 gr. 07 0 milligr. 49		0 gr. 05 0 milligr. 35	0 gr. 05 0 milligr. 30		0 gr. 04 0 milligr. 36	0 gr. 04 0 milligr. 40	0 gr. 03 0 milligr. 21
<i>Extrait sec au litre</i>		67,8	66	49,7	38	38,4	37,5	30,3	26,6	21,6
Chien 522										
Volume horaire de la bile		9 cc.	3 cc. 5	6 cc.	5 cc. 5	10 cc.	8 cc.	11 cc.		
<i>Bilirubine</i> } Débit horaire		2 gr. 60 0 gr. 023	3 gr. 10 0 gr. 010	3 gr. 70 0 gr. 022	6 gr. 0 gr. 033	6 gr. 20 0 gr. 062	7 gr. 10 0 gr. 056	6 gr. 50 0 gr. 071		
<i>Sels biliaires</i> } Débit horaire		3 gr. 0 gr. 027	3 gr. 5 0 gr. 012	3 gr. 018 0 gr. 018	3 gr. 50 0 gr. 016	3 gr. 50 0 gr. 035	5 gr. 0 gr. 040	6 gr. 0 gr. 066		
<i>Cholestérol</i> } Débit horaire (en milligr.)			0 gr. 05 0 milligr. 27	0 gr. 05 0 milligr. 30	0 gr. 05 0 milligr. 27	0 gr. 04 0 milligr. 27	0 gr. 05 0 milligr. 27	0 gr. 06 0 milligr. 27		

b) Exemples de chiens à excrétion biliaire très variable

Chien 521	1 ^{re} heure	2 ^e heure	3 ^e heure	4 ^e heure	5 ^e heure	6 ^e heure	7 ^e heure	8 ^e heure
Volume horaire de la bile	19 cc.	16 cc.	22 cc.	46 cc.	30 cc.	12 cc.	16 cc.	8 cc.
<i>Bilirubine</i> } Concentration } Débit horaire	3 gr. 10 0 gr. 058	4 gr. 60 0 gr. 073	5 gr. 80 0 gr. 127	3 gr. 10 0 gr. 262	4 gr. 0 gr. 156	8 gr. 60 0 gr. 103	6 gr. 89 0 gr. 108	6 gr. 50 0 gr. 052
<i>Sels biliaires</i> } Concentration } Débit horaire	1 gr. 20 0 gr. 022	1 gr. 40 0 gr. 022	3 gr. 50 0 gr. 077	4 gr. 0 gr. 184	4 gr. 80 0 gr. 175	3 gr. 60 0 gr. 043	2 gr. 40 0 gr. 023	1 gr. 50 0 gr. 012
<i>Cholesterol</i> } Concentration } Débit horaire } (en milligr.)	traces —	traces —	0 gr. 04 0 milligr. 88	0 gr. 05 2 milligr. 30	0 gr. 07 2 milligr. 73	0 gr. 04 0 milligr. 48	0 gr. 04 0 milligr. 64	traces —

Chien 525	13 cc. 5	16 cc.	30 cc.	19 cc.	15 cc.	11 cc.	9 cc.	7 cc.
Volume horaire de la bile	13 cc. 5	16 cc.	30 cc.	19 cc.	15 cc.	11 cc.	9 cc.	7 cc.
<i>Bilirubine</i> } Concentration } Débit horaire	5 gr. 50 0 gr. 074	6 gr. 0 gr. 06	4 gr. 0 gr. 120	5 gr. 0 gr. 095	7 gr. 50 0 gr. 112	8 gr. 0 gr. 088	8 gr. 50 0 gr. 076	9 gr. 20 0 gr. 064
<i>Sels biliaires</i> } Concentration } Débit horaire	4 gr. 0 gr. 054	7 gr. 0 gr. 112	8 gr. 240 0 gr. 240	9 gr. 0 gr. 171	12 gr. 0 gr. 180	10 gr. 0 gr. 110	8 gr. 0 gr. 072	8 gr. 0 gr. 056
<i>Cholesterol</i> } Concentration } Débit horaire } (en milligr.)			0 gr. 05 1 milligr. 50	0 gr. 06 1 milligr. 14	0 gr. 06 0 milligr. 90	0 gr. 05 0 milligr. 55	0 gr. 03 0 milligr. 27	0 gr. 03 0 milligr. 21

CHAPITRE III

INFLUENCE DE LA SPLÉNECTOMIE SUR L'EXCRÉTION DES SELS BILIAIRES ET DU CHOLESTÉROL

On connaît depuis les travaux de DUCUING, d'ABELOUS et SOULA, et d'autres auteurs l'influence de la splénectomie sur la teneur du sang en cholestérol. Aussi nous sommes-nous demandé dans quelle mesure l'ablation de la rate modifiait l'excrétion hépatique des principes biliaires. Les curieux résultats obtenus par le tubage duodénal chez deux malades splénectomisés, nous conviaient également à pareille recherche.

Depuis les expériences classiques de PUGLIESE, effectuées sur des chiens porteurs d'une fistule vésiculaire, on admet généralement que la splénectomie diminue l'excrétion de de la birubiline, et l'on cherche l'interprétation de ce phénomène dans l'ablation d'un important foyer d'hémolyse ou dans la perturbation du débit de la circulation portale.

Nous nous sommes demandé si cette raréfaction était immédiate, et si la suppression fonctionnelle de la rate avait le même retentissement sur l'excrétion de la cholestérine et des sels biliaires ; à cet effet, nous avons pratiqué la ligation du pédicule splénique sur dix chiens chloralosés, porteurs d'une fistule cholédocienne temporaire.

Nous avons toujours opéré en plusieurs temps : établissement de la fistule cholédocienne selon la technique habituelle, puis isolement des pédicules spléniques, aisé chez le

chien grâce à l'abord très facile de la rate. On laisse alors s'écouler quelques heures pendant lesquelles on récolte une bile témoin, puis on lie les vaisseaux spléniques au ras de l'organe.

Immédiatement après cette ligature, on observe le plus souvent une diminution du débit hydrique de la bile, tandis que la concentration des principes biliaires se présente dans des conditions assez différentes de celles que l'on rencontre chez les animaux témoins.

Sur le chien normal, endormi par le chloralose, la concentration en pigments évolue en sens inverse du débit hydrique de la bile : lorsque la sécrétion se raréfie, la bile vient à foncer. Il en est généralement ainsi après la splénectomie ; la raréfaction du débit hydrique n'a point pour corollaire immédiat une diminution du taux de la bilirubine, comme on l'affirme volontiers à la suite des expériences de PUGLIESE.

Chien 517. — Avant la splénectomie :

Volume semi-horaire de la bile....	7 cc	4 cc	3 cc	2 cc
Teneur respective en pigments....	0 gr. 16	0 gr. 16	0 gr. 33	0 gr. 41

Après la splénectomie :

Volume semi-horaire de la bile....	2 cc	1 cc	1 cc 5	2 cc	2 cc	3 cc	2 cc
Teneur respective en pigments....	0 gr. 52	0 gr. 52	0 gr. 72	0 gr. 80	0 gr. 80	0 gr. 66	0 gr. 66

Les différences s'accusent lorsqu'on étudie comparative-ment la concentration de la bile en cholestérol et en taurocholates. Chez le chien normal, ces principes biliaires évoluent dans le même sens que le débit hydrique : lorsque le volume de la bile se raréfie, leur teneur au litre tend à diminuer. Or, c'est précisément le phénomène inverse que

nous observons après la ligature des pédicules spléniques (Chien 509).

Chien 509. — Avant la splénectomie :

Volume semi-horaire de la bile....	2 cc	2 cc	3 cc	2 cc	3 cc
Concentration respective en sels biliaires.....	13 gr.	15 gr.	19 gr.	19 gr.	17 gr.
Concentration respective en cholestérine.....	0 gr. 08	0 gr. 08	0 gr. 08	0 gr. 09	0 gr. 09
Extrait sec au litre.		78 gr. 8		93 gr. 5	93 gr. 5

Après la splénectomie :

Volume semi-horaire de la bile....	1 cc 5	1 cc	0 cc 5	1 cc 5	1 cc 5	1 cc 5	1 cc 5	1 cc
Concentration respective en sels biliaires.....	17 gr.	17 gr.	26 gr.	26 gr.	35 gr.	35 gr.	39 gr.	48 gr.
Concentration respective en cholestérine.....	0 gr. 10	0 gr. 10	0 gr. 10	0 gr. 10	0 gr. 17	0 gr. 17	0 gr. 17	0 gr. 17
Extrait sec au litre.		131,6		131,6				188,8

Lorsque le débit hydrique de la bile se maintient à un taux élevé dans les heures qui suivent la splénectomie, on assiste manifestement à un accroissement du débit des sels biliaires et de la cholestérine :

Chien 523. — Avant la splénectomie :

Débit semi-horaire de la bile...	4 cc	3 cc	4 cc	4 cc	5 cc	7 cc
Sels : concentration au litre.....	7 gr.	7 gr. 5	7 gr.	7 gr.	6 gr.	6 gr. 50
Sels : débit semi-horaire.....	0 gr. 028	0 gr. 022	0 gr. 028	0 gr. 028	0 gr. 030	0 gr. 045
Cholestérine : concentration au litre.....	0 gr. 10	0 gr. 10	0 gr. 10	0 gr. 06	0 gr. 06	0 gr. 08
Cholestérine : débit semi-horaire.....	0 mg. 4	0 mg. 3	0 mg. 4	0 mg. 2	0 mg. 3	0 mg. 4
Extrait sec au litre	60,40	82,5	74,6	56,9	39,3	31,5

Après la splénectomie :

Débit semi-horaire de la bile....	7 cc	8 cc 5	10 cc	12 cc	12 cc	10 cc
Sels : concentration au litre.....	7 gr. 50	7 gr.	7 gr.	8 gr. 50	8 gr.	10 gr
Sels : débit semi-horaire.....	0 gr. 052	0 gr. 059	0 gr. 070	0 gr. 102	0 gr. 096	0 gr. 090
Cholestérine : concentration au litre.....	0 gr. 06	0 gr. 06	0 gr. 04	0 gr. 06	0 gr. 06	0 gr. 06
Cholestérine : débit semi-horaire.....	0 mg. 4	0 mg. 15	0 mg. 4	0 mg. 7	0 mg. 7	0 mg. 6
Extrait sec au litre	36	27,4	28	29,5	35,4	34,9

Lorsque la sécrétion se ralentit, la concentration de la bile en sels, si prononcée qu'elle soit, ne parvient pas à corriger la diminution du débit. Nous notons alors :

Chien 514. — Avant la splénectomie :

Débit semi-horaire de la bile.....	8 cc	7 cc	6 cc	6 cc	5 cc	6 cc
Sels : concentration au litre.....	5 gr.	6 gr.	6 gr. 4	7 gr.	9 gr.	12 gr.
Sels : débit semi-horaire.....	0 gr. 040	0 gr. 042	0 gr. 038	0 gr. 042	0 gr. 045	0 gr. 072
Cholestérine : concentration au litre.....				0 gr. 04	0 gr. 04	0 gr. 04
Cholestérine : débit semi-horaire....				0 mg. 24	0 mg. 20	0 mg. 24
Extrait sec.....	32,7	32,7		28,3		28,9

Après la splénectomie :

Débit semi-horaire de la bile.....	3 cc	3 cc	3 cc	3 cc	2 cc	1 cc 5	1 cc 5
Sels : concentration au litre.....	12 gr.	12 gr.	18 gr.	16 gr.	16 gr.	16 gr.	14 gr.
Sels : débit semi-horaire.....	0 g. 036	0 g. 038	0 g. 064	0 g. 048	0 g. 032	0 g. 024	0 g. 024
Cholestérine : concentration au litre.....	0 g. 05		0 g. 05		0 g. 05		0 g. 05
Cholestérine : débit semi-horaire....	0 mg. 15		0 15		0 10		0 07
Extrait sec.....		48,6		49,9		46,5	

La ligature des pédicules spléniques est suivie, de façon constante, d'une élévation légère de la concentration du cholestérol dans la bile, d'une élévation considérable de la concentration des sels biliaries. Le débit global de ces deux substances est souvent augmenté.

Ces constatations, effectuées sur 10 chiens chloralosés, ont été en parfait accord avec l'observation clinique de deux malades splénectomisés, étudiés à la faveur du tubage duodénal.

CHAPITRE IV

ACTION DES CONSTITUANTS DE LA BILE SUR L'EXCRÉTION DES SELS BILIAIRES ET DU CHOLESTÉROL

Connaissant le champ des fluctuations normales, nous avons essayé de déterminer expérimentalement des éliminations biliaires importantes de taurocholates et de cholestérol.

Nous avons éprouvé tout d'abord par voie veineuse *les éléments constitutifs de la bile elle-même.*

Aucun d'eux n'exerce un pouvoir électif, en ce sens que *leur action favorable porte à la fois sur le débit hydrique, les sels et le cholestérol*, mais l'étendue de cette action varie suivant la substance étudiée.

1^o En tête se place *l'acide cholalique.*

L'action cholérétique des acides biliaires est certes connue depuis longtemps.

Aussi nous bornerons-nous à étudier ici l'action de l'acide cholalique sur l'excrétion comparée des cholates et du cholestérol.

Or l'acide cholalique n'exerce point un pouvoir électif : administré par voie intra-veineuse à la dose de 5 cgr. par kg de poids, pour un chien de 20 kgs, ce noyau constitutif des sels biliaires, dans une de nos expériences, fait certes varier *le débit horaire* des taurocholates de 1 à 15 (40 mmgr. à 630 mmgr.), mais aussi celui du cholestérol de 1 à 6 (2 mmgr. 4 à 12 mmgr.); le débit des pigments s'élève parallèlement de 30 mmgr. à 105 mmgr., le débit hydrique de 4 cc. à 42 cc.

Non moins efficace a été l'action de l'acide cholalique sur le chien 485, comme le montre notre tableau.

Chien 485. — Action cholérétique de l'acide cholalique

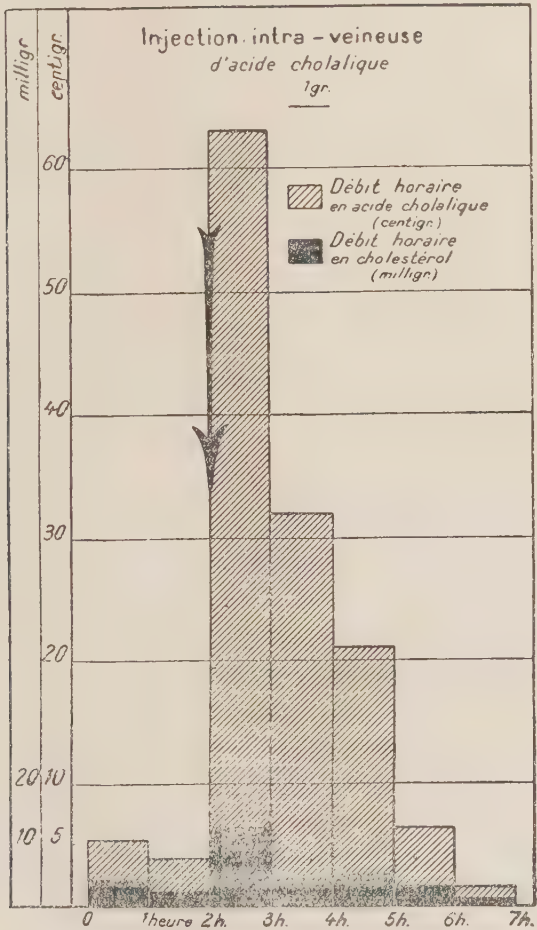
	1 ^{re} heure	2 ^e heure	Injection intraveineuse de 1 gr. d'acide cholalique.	3 ^e heure	4 ^e heure	5 ^e heure	6 ^e heure	7 ^e heure
Débit horaire de la bile	1 cc. 5	2 cc. 75		21 cc.	17 cc.	5 cc.	3 cc. 5	3 cc.
Sels	Concentration	10 gr.		25 gr.	41 gr.	41 gr.	41 gr.	31 gr.
	Débit :	0 gr. 015		0 gr. 525	0 gr. 697	0 gr. 205	0 gr. 143	0 gr. 093
Pigments	Concentration	5 gr.		3 gr.	2 gr. 50	5 gr.	5 gr.	6 gr.
	Débit :	0 gr. 007		0 gr. 033	0 gr. 042	0 gr. 025	0 gr. 017	0 gr. 018
Cholestérol	Concentration	0.33		0.73	0.61	1.01	1.90	1.01
	Débit :	0 mg. 49		10 mg. 33	16 mg. 37	5 mg. 05	6 mg. 65	3 mg. 03
Avant l'injection				Après l'injection				

Nous avons obtenu des résultats analogues chez une malade, atteinte de lithias biliaire sans ictère, cholécystectomisée par le Dr BERGERET, et porteuse depuis 16 jours d'un drainage de KEHR. Cette malade nous avait paru relativement voisine de l'état normal par la qualité de ses voies d'excrétion hépatique.

Chez elle, l'injection intra-veineuse de 1 gramme d'acide cholalique a donné les résultats suivants :

	D. hydrique	Pigments (cctrat.)	Sels biliaires		Cholestérol	
			(cctrat.)	(débit)	(cctrat.)	(débit)
	cc.	gr.	gr.	mgr.	gr.	mgr.
Bile recueillie de de 9 h. à 10 h. . .	2	4	3,20	6,4	2,72	5,4
A 10 h. inj. I. V. de 1 gr. d'a. cholal.						
Bile de 10 à 11 h. .	14,5	1,75	5,30	76,85	3,20	46,4
Bile de 11 à 12 h. .	8	2	4	32	3,60	28,8
Bile de 12 à 13 h. .	2,5	3,25	3,60	9	2,34	5,7

2^o Une injection intra-veineuse de sels biliaires à la dose de 8 cgr par kg de poids donne des résultats un peu moins brillants. Le débit des taurocholates oscille de 1 à 9 (25 mgr. à 216 mgr.) et celui du cholestérol de 1 à 4,5 (0 mgr. 64 à



2 mgr. 88). La courbe d'excrétion est superposable à celle que donne l'acide cholalique pur.

D'ailleurs NAUBAUER a montré que seuls jouissent d'une action cholérétique les acides cholalique et désoxycholique.

3° C'est dans les limites physiologiques que nous voyons se manifester l'action des autres constituants de la bile.

La *bilirubine* (1), injectée par voie veineuse, à la dose de 50 mgr. accroit le débit horaire des sels de 47 à 105 mgr. celui du cholestérol de 1 à 2 mgr. 8, celui des pigments de 32 à 86 mgr.

Chien 485. — Action cholérétique des sels biliaires

		1 ^{re} heure	2 ^e heure	↑ Injection intraveineuse de 8 centig. de sels biliaires par kilo. ↓	3 ^e heure	4 ^e heure	5 ^e heure	6 ^e heure
Débit horaire de la bile		4 cc.	2 cc. 5		18 cc.	6 cc.	6 cc.	5 cc. 5
Pigments	Concentration	2 gr. 60	2 gr. 50		2 gr.	3 gr. 40	4 gr.	2 gr.
	Débit horaire	0 gr. 10	0 gr. 06		0 gr. 036	0 gr. 020	0 gr. 024	0 gr. 011
Sels	Concentration	6 gr.	5 gr.		12 gr.	18 gr.	19 gr.	20 gr.
	Débit horaire	0 gr. 024	0 gr. 012		0 gr. 216	0 gr. 108	0 gr. 114	0 gr. 110
Cholestérol	Concentration	0 gr. 16	0 gr. 16		0 gr. 16	0 gr. 12	0 gr. 114	0 gr. 13
	Débit horaire (en milligr.)	0 mil. 64	0 mil. 40		2 mil. 88	0 mil. 72	0 mil. 84	0 mil. 65

Nous avons obtenu des résultats analogues, sur le terrain humain, chez une malade, soumise au drainage de Kehr.

4° Avec la *choline*, le taux des sels biliaires varie de 60 à 120 mgr. et celui du cholestérol de 0 mgr. 50 à 1 mgr. 10.

5° Quant à la *cholestérine* (2), éprouvée elle aussi par voie veineuse sans grand danger lorsqu'elle est soigneusement

(1) Nous avons employé la bilirubine Homburg, préalablement dissoute dans 10 cc. d'une solution de soude à 50 cgr. %.

(2) Nous avons suivi pour la préparation d'une cholestérine injectable la technique préconisée par CASHIN et MORAVEK (*Am. Journ. of Physiol.*, LXXXII, p. 294, 1927). La cholestérine est dissoute dans un mortier avec une petite quantité d'éther ; on laisse évaporer, puis on ajoute une nouvelle dose d'éther et l'on recommence cette opération à plusieurs reprises. On verse ensuite goutte à goutte sur la cholestérine une solution de gélatine dans du sérum physiologique, tout en brassant le mélange avec un agitateur afin d'assurer à la préparation une homogénéité absolue. La meilleure solution est celle qui contient 3 % de cholestérol ; elle doit être poussée très lentement, une injection brutale entraînant la mort en quelques minutes.

dissoute dans l'éther puis reprise en émulsion dans du sérum gélatiné, elle n'a exercé aucun effet sur l'excrétion des principes biliaires aux doses de 0 gr. 30 et 1 gramme.

Et cependant, si l'on ne retrouve pas dans le taux du cholestérol de la bile le reflet de cette injection intra-veineuse, on le retrouve nettement dans celui du sang.

Nous voyons le taux de la cholestérinémie s'élever, dans la 1/2 heure qui suit :

de 1 gr. 66 à 1 gr. 87 (soit de 12 %) dans un cas où l'on avait injecté 0,30 de cholestérine ; de 1 gr. 43 à 1,76, soit 20 %, dans une autre expérience où l'on avait pu en administrer 1 gramme.

Il y a longtemps d'ailleurs que THOMAS, DISSERT, JANKAU, administrant de la cholestérine en solution huileuse, par voie sous-cutanée, à des chiens ou des lapins, n'en ont point retrouvé la trace dans la bile, mais leurs techniques étaient défectueuses.

ENDERLEN, THANNAUSER et JENKE, utilisant la voie intra-veineuse, selon une méthode voisine de la nôtre, aboutissent à un même échec.

Nous en rapprocherons les expériences de FOX, GARDNER et celles plus récentes de WRIGHT et WHIPPLE qui, donnant à des chiens porteurs d'une fistule biliaire permanente, un régime très riche en cholestérol, voient, en aval du foie, le taux de cette substance rester invariable ou n'augmenter que dans des proportions fort modestes.

6° L'oléate de soude fut très remarquable dans une de nos expériences, puisque le taux des sels et du cholestérol s'éleva de 1 à 30 ; il est vrai qu'en regard de ces chiffres nous enregistrons pour le même produit deux échecs et deux résultats peu concluants.

7° MARANON et COLLAZO ont récemment rapporté les effets de l'*extrait hépatique*. Celui-ci chez le lapin, chez le chien, déterminerait une augmentation passagère du taux

du cholestérol dans le sang et la bile. Les auteurs émettent l'hypothèse de la présence dans le foie d'une substance mobilisatrice de la cholestérine, de nature vraisemblablement hormonale.

Chien 478. — Action cholérétique de l'oléate de soude

	1 ^{re} heure	2 ^e heure	Injection de 2 gr. d'oléate de Na intraveineux	3 ^e heure	4 ^e heure	5 ^e heure	6 ^e heure
Débit horaire de la bile	7 cc. 5	5 cc.		10 cc.	8 cc. 5	7 cc.	3 cc.
Pigments } Concentration	2 gr. 50	2 gr. 50		3 gr. 60	7 gr.	11 gr.	8 gr.
} Débit horaire	0 gr. 018	0 gr. 012		0 gr. 036	0 gr. 059	0 gr. 077	0 gr. 024
Sels biliaires } Concentration	0 gr. 50	0 gr. 75	Injection de 2 gr. d'oléate de Na intraveineux	1 gr. 75	11 gr.	18 gr.	10 gr.
} Débit horaire	0 gr. 004	0 gr. 004		0 gr. 017	0 gr. 093	0 gr. 126	0 gr. 030
Cholestérol } Concentration	traces	traces		0 gr. 18	0 gr. 30	0 gr. 50	0 gr. 28
} Débit horaire	traces	traces		1 mil. 18	2 mil. 4	3 mil. 5	0 mil. 84

Nous avons repris l'étude de l'extrait hépatique avec notre technique. Tant par la voie intra-veineuse, à la dose de 0 gr. 05 à 0,10, que par la voie intramusculaire, à des doses allant de 0 gr. 30 à 0 gr. 50, il ne nous a donné sur 4 animaux, que des échecs ou des résultats douteux. Les variations furent au maximum de 1 à 3 pour le cholestérol, de 1 à 2 pour les taurocholates. Ce sont là les limites des fluctuations normales.

CHAPITRE V

ACTION DES PRINCIPAUX CHOLÉRÉTIQUES

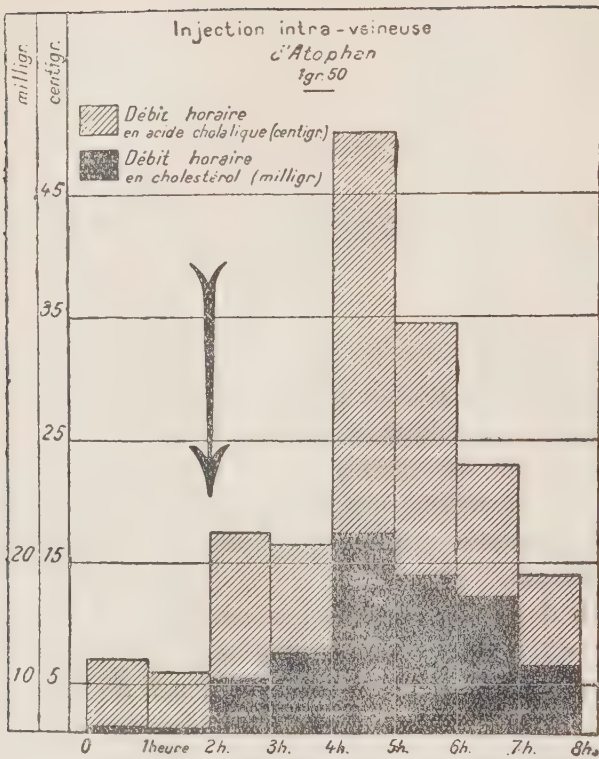
Après avoir éprouvé les différents principes biliaires, nous avons fait jouer les cholérétiques les plus démonstratifs de la série aromatique et de la série grasse.

1^o L'*atophan* manifeste ici sa priorité bien connue. BRUGHS et HORSTER ont souligné son action cholagogue très remarquable, étudiée en France par CHABROL et ses collaborateurs.

L'étude de la cholérèse de l'*atophan* nous a montré qu'elle était en tout point comparable à celle que détermine l'acide cholalique : une injection intra-veineuse d'*atophan* et une injection intra-veineuse de sels biliaires ne se différencient guère l'une de l'autre pour qui considère les résultats en aval du foie : il y a dans les deux éventualités augmentation du débit hydrique (beaucoup plus considérable dans le premier cas que dans le second), élévation parallèle de la concentration en sels biliaires et en cholestérol, chute de la concentration en pigments.

Grâce au débit hydrique très abondant qu'il provoque, l'*atophan* permet l'évacuation d'une quantité de cholestérol qui varia du simple au quadruple dans 4 expériences, de 1 à 30, soit 0 mgr. 20 à 7 mgr. 4, dans un cas vraiment exceptionnel. Le taux des sels biliaires monta parallèlement de 14 milligrammes à 100 milligrammes.

Après de semblables débâcles, il ne faut pas s'attendre à trouver dans le sérum sanguin un abaissement notable

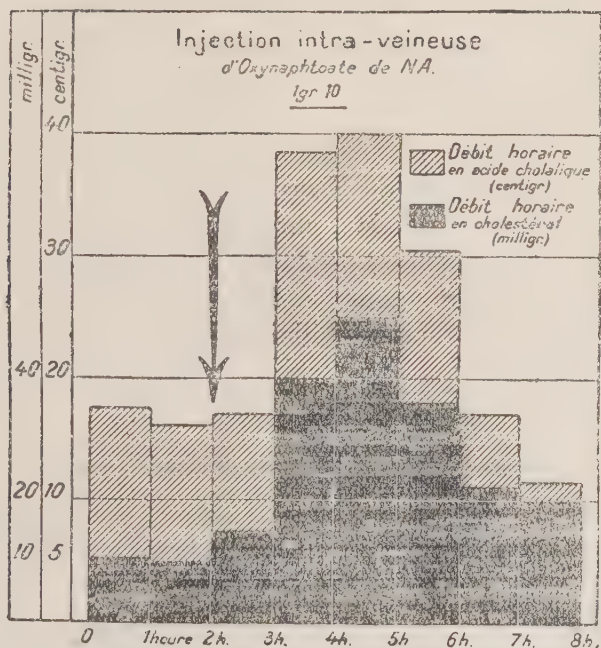


Chien 540. — Action cholérétique de l'atophan

	1 ^{re} heure	2 ^e heure	Injection intraveineuse de 1 gr d'atophan	3 ^e heure	4 ^e heure	5 ^e heure	6 ^e heure	7 ^e heure
Debit horaire de la bile	7 cc.	6 cc.		22 cc.	27 cc.	22 cc.	37 cc.	29 cc.
Pigments	Concentration	4 gr. 4		3 gr. 4	2 gr. 2	2 gr. 4	1 gr. 4	1 gr. 7
	Debit horaire	0 gr. 028		0 gr. 068	0 gr. 059	0 gr. 052	0 gr. 031	0 gr. 019
Sels biliaires	Concentration	2 gr. 10		1 gr. 6	1 gr.	1 gr. 6	2 gr. 7	2 gr. 2
	Debit horaire	0 gr. 014		0 gr. 035	0 gr. 027	0 gr. 035	0 gr. 100	0 gr. 05
Cholestérol	Concentration	0 gr. 03		0 gr. 10	0 gr. 11	0 gr. 10	0 gr. 20	0 gr. 16
	Debit horaire	0 mil. 21		2 mil. 20	2 mil. 97	2 mil. 20	7 mil. 40	1 mil. 64

du cholestérol. Au cours de l'expérience précitée, nous trouvâmes comme chiffres extrêmes de cholestérolémie : 1 gr. 40 et 1 gr. 36, en un intervalle de 12 heures. MAXIMIN signale avoir obtenu, avec l'acide cholalique, des variations sanguines plus sensibles. Cependant, quel qu'ait été le cholérétique employé, nous n'avons guère noté de modifications dans le taux du cholestérol sanguin chez des animaux soumis à de véritables saignées biliaires.

Les tableaux ci-contre donnent des exemples de l'action cholérétique de l'atophan.



2° Les naphtoates et oxynaphtoates dont MM. CHABROL, MAXIMIN et CHARONNAT ont montré l'action cholérétique, nous ont donné des résultats très comparables à ceux de l'atophan. Nous avons vu par exemple le débit horaire du cholestérol s'élever de 0 mgr. 96 à 6 mgr. 03, de 0 mg. 35 à 2 mgr. 09, cependant que le débit des taurocholates monte

parallèlement de 77 mgr. à 20 mmgr. et de 200 à 630 milligrammes.

3^o L'injection par voie sanguine de *feuilles fraîches d'artichaut* donne elle aussi une courbe de cholérèse analogue aux précédentes.

Nous n'avons pas été aussi heureux avec les extraits de cynara, administré par voie veineuse à l'animal.

On sait cependant les brillants résultats que TIXIER et ECK ont obtenus grâce à eux dans le traitement des hypercholestérolémies. TRÉMOLIÈRES, THIERY et FAUCHET ont étudié l'action du cynara chez un malade porteur d'une fistule biliaire et ont constaté une augmentation du débit de la bile, une augmentation des sels biliaires et une baisse de la cholestérine.

Nous avons repris la même expérience chez une malade drainée par la méthode de KEHR et chez laquelle une injection intra-veineuse d'acide cholalique nous avait donné les beaux résultats que nous avons rapportés ci-dessus. Le cynara au contraire nous a donné des variations dans l'excrétion des principes biliaires qui restent dans les limites physiologiques. Les chiffres ci-dessous permettent d'en juger :

	Cholérèse	Pigments (cctrat.)	Sels biliaires		Cholestérol	
			(cctrat.)	(débit)	(cctrat.)	(débit)
	cc.	gr.	gr.	mgr.	gr.	mgr.
Bile recueillie :						
De 9 à 10 h. .	3	4,50	8	24	3,20	9
Injection intra-veineuse de 1 cc. d'un solution de principe cristallisé de cynara						
De 10 à 11 h. . .	5	4	8	40	3,20	16
De 11 à 12 h. . .	5	4	9	45	4	20
De 12 à 13 h. . .	1,5	6	9	13	3,60	5,4

4° Cependant toutes les cholérèses expérimentales ne s'accompagnent pas d'un accroissement sensible de l'extrait sec.

Le *salicylate de soude*, par exemple, détermine des flux biliaires importants : le volume de la bile est décuplé dans une de nos expériences. Mais en même temps la concentration en sels biliaires et en cholestérol devient 9 à 10 fois moins forte. Aussi leur débit total n'est-il guère modifié.

Il en est de même pour certains cholérétiques de la série grasse tels l'*acide monochloracétique* et le *chloralose* :

Chien LXI : Injection d'acide monochloracétique.

	Cholérèse	Pigments (cctrat.)	Sels biliaires		Cholestérol	
			(cctrat.)	(débit)	(cctrat.)	(débit)
	cc.	gr.	gr.	mgr.	gr.	mgr.
3 ^e heure	8	3,50	5	40	0,11	0,88
Injection intra-veineuse de 1 gr. d'acide monochloracétique						
4 ^e heure	17	3,50	5,20	88	0,13	2,21
5 ^e heure	25	2,60	3	75	0,11	2,75
6 ^e heure	22	2,20	1,80	39	traces	»
7 ^e heure	19	2,60	1	19	»	»

5° Signalons enfin que l'*histamine* peut accroître la sécrétion de la bile après le choc tout passager qu'elle entraîne. A la dose d'un demi-milligramme, chez un chien d'une vingtaine de kilos, nous avons vu le taux des sels monter en 4 heures de 0 gr. 014 à 0 gr. 033 et celui du cholestérol s'élever parallèlement de 0 mmgr. 48 à 0 mmgr. 96.

Les résultats ont été plus probants avec l'*histidine*, qui nous a donné une ascension de 0 gr. 025 à 0 gr. 195 pour le débit horaire des sels (1).

(1) Signalons pour mémoire une série d'échecs expérimentaux obtenus avec la thyroxine (4 expériences), l'extrait hypophysaire, l'acide urique, l'acétylcholine, l'insuline, l'yohimbine, l'adrénaline et l'atropine.

Hormis ces dernières exceptions, nous pouvons conclure de cette rapide revue que le très grand nombre des substances décholestérinisantes est représenté par les agents les plus éprouvés de la cholérèse hydrique : l'acide cholalique, l'atophan, les naphthoates et, en règle générale, les principes végétaux qui disposent du double noyau naphthalène ; voilà autant de substances de la série aromatique qui sont susceptibles de faire jouer l'émonctoire hépatique du cholestérol.

CHAPITRE VI

RELATIONS EXPÉRIMENTALES DU CHOLESTÉROL ET DES GLYCOTAUROCHOLATES

Après avoir étudié comparativement l'excrétion du cholestérol et des glycotaurocholates, nous pouvons aborder le délicat problème de leurs relations réciproques.

Est-il démontré, comme le pensent nombre d'observateurs, en particulier KLINKERT et GRIGAUT, que la majeure partie de la cholestérine sanguine s'élimine par la bile sous la forme d'un produit de transformation, dans l'espèce le noyau cholalique des acides biliaires ?

Dès 1912, GRIGAUT a défendu cette conception dans la thèse très remarquable qu'il a consacrée au cycle de la cholestérinémie.

En voici l'argument : Par sa formule, ses réactions, ses produits de dédoublement, la cholestérine est une substance voisine de l'acide cholalique et des acides biliaires homologues ; les importantes recherches de TAPPEINER, LIFSCHUTZ, MORESCHI, SCHROTTER, HAMMARSTEN et bien d'autres auteurs plaident en faveur de cette conclusion.

D'autre part, lorsqu'on étudie comparativement le sang et la bile d'un ictérique, qui vient d'être soumis au drainage de KEHR, on ne manque pas de souligner un fort curieux contraste entre la chute du cholestérol sanguin et la fixité du cholestérol biliaire ; ce dernier reste au taux de 0 gr. 30 ‰ par exemple, tandis que la cholestérine du sang tombe en quelques jours de 4 gr. 80 à 1 gr. 60 ‰.

« Tout porte à croire, écrit GRIGAUT, que la cholestérine éliminée figure dans la bile sous les traits d'un produit de transformation. » A l'appui de cette thèse, Guy LAROCHE et GRIGAUT ont récemment fait valoir les oscillations de la courbe des sels biliaires au lendemain du drainage, chez deux malades ictériques et chez un chien, dont le cholédoque avait été ligaturé. Dans des circonstances identiques, nous avons

Teneur de la bile en cholestérol et en taurocholates chez un chien ictérique libéré au 8^e jour d'une ligature du cholédoque

	Débit hydrique	Concentration en sels	Débit des sels	Concentration en cholestérol	Débit du cholestérol
1 ^{re} heure	10 cc. 5	2 gr. 10	0 gr. 020	0,07	0 mg. 7
2 ^e »	14 cc.	3 gr.	0 gr. 042	0,07	1 mg
3 ^e »	9 cc.	2 gr. 40	0 gr. 021	0,06	0 mg. 6
4 ^e »	6 cc. 5	1 gr. 80	0 gr. 011	0,05	0 mg 3
5 ^e »	6 cc.	1 gr. 20	0 gr 007	0 04	(mg 24
6 ^e »	8 cc.	0 gr. 80	0 gr. 006	0,04	0 mg. 32

poursuivi, nous aussi, des analyses biologiques de la bile, mais nous ne serons pas aussi affirmatifs dans nos conclusions que MM. Guy LAROCHE et GRIGAUT. La teneur de la bile en taurocholates n'a oscillé que dans de faibles limites, du simple au triple tout au plus, sans permettre de tracer une courbe progressivement ascendante ; or, nous ne pouvons oublier que chez les chiens normaux porteurs d'une fistule vésiculaire, les oscillations du taurocholate varient spontanément du simple au quadruple.

Tout récemment, une série de dosages effectués sur les tissus de plusieurs chiens rendus ictériques par une ligature du canal cholédoque, nous ont permis d'éclairer d'un jour nouveau l'intéressante question du balancement des sels bi-

liaires et du cholestérol, en amont et en aval du foie. Si les sels biliaires disparaissent en grande partie de la circulation sanguine au cours des ictères cholédociens, c'est que les tissus et en particulier la glande hépatique les retiennent à la manière d'une éponge ; ce n'est pas uniquement sous le masque de l'hypercholestérolémie qu'il faut les rechercher.

Le tableau ci-joint, qui figure dans la thèse de notre ami Jean COTTET, nous montre que l'acide cholalique figure en proportions imposantes dans le foie des animaux qui ont été soumis à une ligature du canal cholédoque, alors qu'on en retrouve seulement des traces dans le poumon, le pancréas ou la rate.

TABLEAU XIII

Recherches de l'acide cholalique dans les tissus de chiens ictériques

	Ligature du canal cholédoque			Toluylene-Diamine
	I	II	III	IV
Foie.....	+++	4	7.2	2.7
Pancréas.....	++	0.6	0.9	1.9
Rate.....	+	1.2	1.8	1.4
Rein.....		0.26	2	2.1
Poumon.....	++	1	1.8	2
Cœur.....		0.6	0.9	0.9
Muscle.....	+++	1.4	1.8	1
Grêle haut.....	traces	0.8		26
Grêle bas.....	traces	1.8	2.6	traces
Sigmoïde.....		0.6	indol	indol

Qu'observe-t-on quand on étudie le cholestérol hépatique dans ces conditions expérimentales ? Un intéressant tableau rapporté par GRIGAUT dans sa thèse, nous permet de répondre

à cette question : il n'y a pas plus de cholestérol dans le foie du chien rendu ictérique que dans le foie du chien normal. Cependant chez tous ces animaux en état de rétention biliaire le taux de la cholestérine sanguine était monté de 1 gr. 80 à 2 gr. 50 ou 3 gr. %.

TABLEAU XIV

Taux comparé de la cholestérine dans le sérum, le foie et les surrénales du chien après ligature du cholédoque (d'après GRIGAUT).

	Durée de l'ictère.	Lésions du foie	Cholesterinémie		Teneur en cholestérine p 1000		
			Avant l'opération	Après l'opération	de la bile vésiculaire	du foie	des surrénales
I	13 jours	Pas d'angiocholite...	1 gr. 83	2 gr. 94	?	3 gr. 96	18 gr. 40
II	23 jours	Gros abcès aréolaire...	1 gr. 80	2 gr. 85	0 gr. 87	3 gr. 21	16 gr. 85
III	11 jours	Pas d'abcès du foie. Cholépéritoine...	1 gr. 70	1 gr. 45	0 gr. 85	3 gr. 10	15 gr. 20
IV	20 jours	Foie suppuré.....	1 gr. 70	5 gr. 40	0 gr. 37	4 gr. 62	18 gr. 80
V	13 jours	Pas d'abcès du foie Cholépéritoine.....	1 gr. 70	2 gr. 25	?	?	?
VI	52 jours	Pas d'abcès du foie ..	1 gr. 70	2 gr. 40	4 gr. 50	3 gr. 60	38 gr. 60
		Moyenne chez les chiens normaux	1 gr. 80		1 gr. 50	3 gr. 50	50 gr.

Lorsque l'ictère expérimental relève d'une pathogénie différente, comme au cours de l'intoxication par la toluyldène-diamine, la pléiochromie pigmentaire n'est pas accompagnée d'une semblable accumulation d'acide cholalique dans le parenchyme hépatique ; on ne trouve par ailleurs qu'une quantité fort minime de taurocholates dans la circulation, et c'est sans doute parce qu'ils relèvent d'une origine sanguine que certains ictères toxiques ou infectieux provoquent les dissociations absolues fort curieuses signalées chez

l'homme en territoire sanguin, au profit des pigments et aux dépens des sels.

En résumé, s'il est possible qu'à l'état normal la destruction du cholestérol tissulaire contribue à l'édification des sels biliaires, il n'est point démontré, selon nous, que durant l'évolution des ictères les glycotaurocholates disparus de la bile et du sang s'abritent derrière une cholestérinémie remarquable par son taux excessif.

La preuve expérimentale du « balancement » n'a pas été fournie. Pas plus que d'AMATO et GOODMAN faisant ingérer à leurs animaux une quantité considérable de cholestérine, FORSTER, HOOPER et WHIPPLE, administrant du sang laqué, n'ont pu obtenir sur leurs chiens fistulisés une élimination anormale d'acides biliaires. C'est avec des substances albuminoïdes et non pas avec des lipoïdes que les physiologistes américains ont déterminé de belles excrétions du noyau cholalique (1).

Dans toutes nos expériences sur le chien chloralosé nous avons observé non pas un balancement mais un bien curieux

(1) Des recherches récentes ont permis à SMITH et WHIPPLE de faire ressortir le rôle du tryptophane dans le métabolisme des taurocholates.

Chez des chiens fistulisés, ils arrivent à obtenir, grâce à un régime uniforme à base de pain et d'extrait de viande, un taux quotidien de cholates excrétés d'une constance assez remarquable.

On remplace dès lors ce régime par une alimentation à base de gélatine : en quelques jours, le taux des cholates de la bile s'abaisse de façon très considérable. On en conclut que peut-être l'un des acides aminés qui n'existent pas dans la gélatine joue un rôle important dans la production des sels biliaires.

A l'alimentation à base de gélatine on adjoint de la tyrosine : aucun effet. Mais si l'on remplace la tyrosine par du tryptophane on constate aussitôt un accroissement très important de l'excrétion des sels biliaires ; cette action est élective : le taux des autres éléments de la bile n'est point modifié.

Cependant le tryptophane à lui seul n'est point suffisant. Une alimentation à base de sucre et de tryptophane s'accompagne d'une abondante sécrétion de bile, mais le taux des sels biliaires y est faible et leur débit bien inférieur à celui que donne l'association gélatine-tryptophane.

De ce bel ensemble de recherches, WHIPPLE et SMITH tirent donc les conclusions suivantes : le tryptophane joue un rôle fondamental dans l'édification des taurocholates. Mais quelques autres acides aminés existant dans la gélatine

parallélisme dans l'excrétion du cholestérol et des taurocholates.

A l'état normal, ces deux substances sont éliminées dans une étroite association par brusques décharges, suivant des lois très différentes de celles qui régissent la bilirubine. Leur double élimination peut être amplifiée sous l'effet de l'acide cholalique et de cholérétiques éprouvés comme l'atophan et les naphthoates, les variations allant de 1 à 10 pour le cholestérol, du simple au quintuple pour les sels biliaires. Il ne semble pas qu'au déclin des ictères, ce parallélisme fasse place à un balancement ; ce dernier existerait-il qu'il faudrait encore se prononcer sur sa nature : balancement d'excrétion ou balancement d'origine ? et ce ne serait pas la moindre difficulté de problème. Nous avons toujours vu le cholestérol et les taurocholates d'excrétion rester à un chiffre très faible, tant que la bile se déversait à l'extérieur par la fistule cutanée ; c'est plus tard seulement, lorsque la sécrétion hépatique a repris son cours normal vers l'intestin, que nous pouvons constater, grâce au tubage duodénal, l'ascension de la courbe des sels biliaires. Cette remarque, faite jadis par CHABROL, BÉNARD et BARIÉTY, est bien en accord avec la théorie de SCHIFF concernant le cycle entéro-hépatique des taurocholates.

Cet ensemble de constatations expérimentales nous paraît fournir un nouvel argument à la thèse que nous avons défendue en octobre 1934 avec notre maître M. CHABROL, devant la Société de thérapeutique : *l'hypercholestérinémie des ictériques n'est-elle pas le reflet d'une réaction tissulaire de dé-*

sont nécessaires pour compléter avec lui le cycle de production du noyau cholalique. Celui-ci secondairement s'unirait à la taurine dont la principale source dans l'organisme semble être représentée par la cystine.

C'est à des conclusions analogues qu'aboutissent aussi STERNER, BARTLE et VINCENT LYON, et tout récemment WRIGHT. Ces expérimentateurs admettent que, malgré les analogies chimiques, il n'existe pas de rapport physiologique entre le métabolisme du cholestérol et celui de sels biliaires et font de ceux-ci un produit de synthèse des acides aminés.

fense sous l'agression toxique des pigments et des sels biliaires ?

On sait que l'hypercholestérinémie a la valeur d'un test d'immunité durant la convalescence des maladies infectieuses ; on accorde volontiers au cholestérol le pouvoir de renforcer la résistance des hématies ; on reconnaît le faible degré de la cholestérinémie chez les ictériques qui sont infectés par une angiocholite, ou chez les malades qui sont porteurs d'une cirrhose de fâcheux pronostic. Si nous rapprochons de *la carence* du cholestérol sanguin, au cours des affections hépatiques graves, *sa fixité* dans la bile qui est éliminée par le drain de Kehr au lendemain des interventions chirurgicales, si nous retenons que dans les grandes rétentions biliaires expérimentales le taux de l'acide cholalique s'élève considérablement dans le parenchyme du foie alors que le chiffre du cholestérol ne subit point de variations dans le même territoire, nous avons quelques arguments pour ne pas expliquer tous les phénomènes humoraux des ictères par le degré d'un obstacle, ayant pour siège l'émonctoire de la bile.

Doit-on s'en étonner, sachant qu'à l'état physiologique le cholestérol a une destinée autrement plus complexe que celle des autres principes biliaires ?

Et nous n'en voulons pour preuve que l'existence d'une excrétion physiologique du cholestérol par la muqueuse intestinale. Démontrée par un certain nombre de travaux récents, ceux de SPERRY en particulier, elle tend à restreindre le rôle de l'émonctoire hépatique dans le métabolisme de ce corps.

QUATRIÈME PARTIE

PART RESPECTIVE DU CHOLESTÉROL ET DES SELS BILIAIRES DANS LA PATHOGÉNIE DE LA LITHIASÉ BILIAIRE

I. RAPPEL HISTORIQUE.

Nous n'avons pas l'intention de faire ici une revue critique de toutes les hypothèses qu'ont pu suggérer la théorie humorale et la théorie infectieuse de la lithiasé biliaire. Dans le cadre de notre étude, nous n'envisagerons que les relations réciproques du cholestérol et de l'acide cholalique.

C'est à BOUCHARD que revient le mérite d'avoir souligné pour la première fois en 1882 la part importante qui revenait aux sels biliaires dans la dissolution de la cholestérine excrétée par le foie. Dans son esprit, ce rôle n'était point exclusif. Les acides gras intervenaient eux aussi pour solubiliser le cholestérol. L'activité de ces deux solvants était annihilée toutes les fois qu'un excès de sels de chaux réalisait leur précipitation; elle dépendait par ailleurs du bon fonctionnement du foie et du pancréas.

Dans l'insuffisance hépatique, source première de la lithiasé et des maladies de la nutrition, les sels biliaires étaient en déficit.

Dans l'insuffisance du pancréas, la mauvaise digestion des

corps gras aboutissait à une insuffisance d'acides gras et, du même coup à une mauvaise dissolution de la cholestérine.

Si l'on joint à ces hypothèses l'importance que Bouchard accordait au rôle de l'acidité humorale dans ce qu'on appellera plus tard la diathèse précipitante, on trouve en ces quelques lignes le germe de toutes les conceptions que les biologistes modernes essayeront de démontrer par la suite.

ASHOFF n'apporta aucun élément nouveau le jour où il écrivit avec BACMEISTER sa remarquable monographie sur la pathogénie de la cholélithiase (1909). Il émit simplement une hypothèse nouvelle pour expliquer la formation des gros calculs solitaires de cholestérine dans les vésicules de stase, l'hypothèse d'une résorption élective des sels biliaires à travers les parois de la vésicule lithiasique.

Avec CHAUFFARD nous voyons revivre sur la base précise du dosage sanguin du cholestérol, le meilleur des hypothèses de BOUCHARD concernant le rôle de l'insuffisance du foie et le déficit des sels biliaires dans la formation des calculs. A la vérité on doit distinguer deux étapes dans la pensée du Pr CHAUFFARD. Au cours de ses premières publications, il constate que le sang des lithiasiques renferme un excès de cholestérol et il suppose que la formation des calculs tient à l'abondance du cholestérol rejeté en excès par le foie.

Cependant le maître de Saint-Antoine ne tarde pas à constater que la vésicule des lithiasiques ne renferme pas toujours un excès de cholestérol. Son élève GRIGAUT rapporte dans sa thèse une importante bibliographie tendant à démontrer qu'il existe une parenté étroite entre la cholestérine et les acides biliaires. Il s'étonne que le foie rejette seulement 30 à 40 centigrammes de cholestérine par litre de bile, alors que le sang en renferme 1 gr. 60 à 1 gr. 80, et dès lors nous voyons surgir un postulat qui dominera définitivement tous les conceptions pathogéniques de CHAUFFARD : si le foie normal ne rejette que 30 à 40 centigrammes de cholestérine, c'est qu'une grande partie de cette dernière a été

éliminée sous le masque des acides biliaires ; tout porte à penser que chez les lithiasiques l'insuffisance du foie commande un déficit des sels et que de cette insuffisance résulte la précipitation du cholestérol dans la vésicule.

La théorie de GRIGAUT, que l'on peut désigner sous le nom de *théorie du balancement* entre le cholestérol et les sels biliaires, n'est en définitive qu'une filiale de la conception ancienne de BOUCHARD, filiale quelque peu exclusive, puisqu'elle fait complètement table rase de toutes considérations relatives au rôle des acides gras.

Qu'est-il advenu par la suite de cette conception pathogénique ? Elle a été discutée successivement *in vitro* et *in vivo*.

II. — RELATIONS « IN VIVO » DU CHOLESTÉROL ET DE L'ACIDE CHOLALIQUE.

1^o *L'hypercholestérimie est inconstante au cours de la lithiase.* — Sur le terrain vivant on a d'abord reconnu l'inconstance de l'hypercholestérimie chez les lithiasiques. Déjà CHAUFFARD avait noté qu'elle faisait défaut dans les lithiases ictériques infectées. Si elle est fréquente au cours des rétentions biliaires, et l'on ne saurait s'en étonner puisque ce privilège appartient aussi bien au cancer du pancréas qu'au calcul du cholédoque, il faut reconnaître qu'en l'absence de jaunisse l'hypercholestérimie fait défaut chez un grand nombre de lithiasiques.

D'après une statistique de CHABROL et DEVAL, plus de 75 % des lithiasiques sans ictère n'ont pas une cholestérimie supérieure à 2 grammes. Des chiffres voisins ont été fournis plus récemment par de nombreux auteurs, tels GARDNER et GAINSBOROUGH, FOWEATHER et COLLINSON, CAMPBELL. Sur 75 malades atteints de lithiase, FOWEATHER et COLLINSON ne trouvent un taux élevé de cholestérol dans le

sérum sanguin que dans 46 % des cas ; GARDNER et GAINSBOROUGH, CAMPBELL vont même jusqu'à écrire qu'il n'y a jamais d'hypercholestérolémie au cours de la lithiasc non compliquée. Nous avons dosé le cholestérol sanguin chez nos 70 lithiasiques soumis au tubage d'Einhorn. Le taux de leur cholestérolémie n'était supérieur à 2 grammes que dans 28 % des cas.

PETIT-DUTAILLIS a confirmé ces faits dans les services du Pr. HARTMANN et du Pr. GOSSET, en soulignant cette notion des plus intéressantes, concernant la conception doctrinale de la diathèse cholestérinique : chez nombre de lithiasiques, il suffit de la cholécystectomie ou de la cholécystostomie pour faire disparaître l'excès de cholestérol que l'on avait découvert dans le plasma sanguin avant l'intervention.

A l'inconstance de l'hypercholestérolémie chez les lithiasiques s'oppose la fréquence de ce stigmate humoral dans nombre d'affections qui évoluent sans la moindre précipitation calculuse : le diabète, le mal de Bright, la néphrose lipoidique, les artérites chroniques des membres inférieurs, toutes conditions étiologiques qui ne suffisent pas à entraîner la précipitation du cholestérol dans les voies d'excrétion de la bile et à réaliser favorablement chez l'homme l'expérience que l'on n'a jamais pu réussir au laboratoire, nous voulons parler de la formation des calculs biliaires et des modifications du taux de l'acide cholalique sous l'influence du cholestérol administré chez le chien à doses massives (1).

2^o *Le cholestérol n'est pas en excès dans la vésicule des lithiasiques.* — Mais il y a plus — sommes-nous en droit d'affirmer que la vésicule biliaire des lithiasiques renferme en excès du cholestérol, comme l'avait pensé CHAUFFARD dans ses premiers travaux ?

De multiples dosages effectués sur les biles vésiculaires

(1) Nous rappelons à ce propos les expériences négatives de FOX et GARDNER, ENDERLEN et THANNAUSER, WRIGHT et WHIPPLE, sans parler des travaux plus anciens de THOMAS, DESSERT, JANKAU.

prélevées à l'autopsie ou au cours d'interventions chirurgicales ont fourni sur ce point des renseignements contradictoires. Les prélèvements du tubage duodéal n'ont point permis de développer des conclusions plus explicites.

CHABROL et BÉNARD constatent en 1923 que l'on ne trouve dans la bile des lithiasiques ni un excès de cholestérol ni un déficit de sels biliaires. En 1934, M^l^l. LABBÉ et CHIRAY reconnaissent par l'épreuve de MELTZER-LYON que le cholestérol est en déficit dans la bile des lithiasiques. Opérant sur la bile filtrée, un certain nombre d'auteurs américains, et CHIRAY en France expliquent ce déficit par la filtration, le cholestérol des lithiasiques étant d'après eux hyposoluble.

Cependant vers 1925, ROVSING développe ses intéressantes hypothèses concernant le rôle des pigments dans la genèse des calculs cholestériniques et ses conceptions sur la bilihumine et la lithiase intrahépatique détournent momentanément l'attention du rôle du cholestérol qui, depuis 15 années, semblait avoir la suprématie.

3^o *Il n'existe pas de balancement dans l'excrétion hépatique du cholestérol et l'acide cholalique.* — Entre temps, la théorie de GRIGAUT concernant le balancement des sels biliaires et du cholestérol était soumise elle aussi au criblé de la critique expérimentale.

Il n'y a point de balancement à l'état physiologique entre ces deux substances ; nous l'avons montré bien des fois au cours de ce travail, chez l'homme et chez le chien. Lorsqu'on obtient de magnifiques cholérèses sous l'effet de l'atropine et des dérivés du noyau naphthalène, on voit s'accroître parallèlement dans la bile de fistule le cholestérol et l'acide cholalique. Lorsqu'on observe dans le déclin d'un ictère par rétention soumis au drainage de Kehr la disparition progressive de l'hypercholestérinémie, on a la surprise de ne point voir augmenter immédiatement le taux du cholestérol, pas plus que celui des sels biliaires. Il faut attendre plusieurs jours que le cycle entéro-hépatique soit rétabli

pour voir le taux de ces deux substances s'élever de concert, dans la bile fistulisée. C'est enfin une démonstration du même ordre que nous fournit l'étude du tubage d'Einhorn au cours de la lithiasé sans ictère. 70 observations personnelles nous ont montré qu'il n'y avait pas de balancement entre le noyau cholalique et le cholestérol, que ces deux substances restaient habituelles dans un rapport normal vis-à-vis des pigments, que leur dissociation, dans le domaine vésiculaire aussi bien dans le domaine hépato-cholédocien, était tout au moins une exception (voir p. 29).

Toutes ces constatations cliniques et expérimentales renforcent singulièrement la valeur des arguments que nous fournit *in vitro* l'étude de la solubilisation du cholestérol par l'acide cholalique.

III. — RELATIONS « IN VITRO » DU CHOLESTÉROL ET DE L'ACIDE CHOLALIQUE.

1^o *Le sel biliaire n'est pas le seul solvant du cholestérol* ainsi que le laisse entendre la théorie exclusive de GRIGAUT. On peut s'en convaincre par les quelques expériences suivantes :

I. — *Pour dissoudre une quantité infime de cholestérol, il faut recourir à des solutions très concentrées de sels biliaires.* — Ce fait ressort de toute évidence des expériences déjà anciennes DE MOORE et PARKED (1901) et de GÉRARD (1905). Ce dernier observateur a montré qu'à la température de 37°, une solution présentant la composition suivante :

Glycocholate de soude pur	6,95 gr.
Taurocholate de soude pur	2,75
Eau	100 cm ¹

dissout à peine 0 gr. 485 de cholestérine anhydre. 80 grammes de sels biliaires par litre, c'est là un taux de sels vingt à

trente fois plus élevé que celui d'une bile cholédocienne normale.

Cette constatation fondamentale n'est pas ébranlée par les tout récents travaux de de Kurny, tendant à démontrer que la quantité du cholestérol dissous dans la bile est proportionnelle au carré de la concentration en sels biliaires.

2) *L'étude du pouvoir cholestérolytique de la bile* (pouvoir dissolvant vis à vis du cholestérol (1)) permet d'aboutir aux mêmes conclusions.

Il n'existe aucune proportionalité entre le pouvoir cholestérolytique d'une bile de chien ou d'une bile humaine et la teneur en acide cholalique du milieu éprouvé. C'est un fait que nous avons souligné à maintes reprises avec MM. CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET.

Nous donnons le protocole de quelques-unes de nos recherches.

Nous avons opéré sur des biles d'origines fort diverses ; biles de chien, biles de bœuf ou biles humaines, biles vésiculaires ou biles cholédociennes. Nos résultats ont été comparables.

Le tableau ci-dessous qui concerne une série de biles de

(1) *Technique.* — Nous avons utilisé une technique très voisine de celle qu'ont employée MM. LOEPER et LEMAIRE dans leurs travaux sur le pouvoir cholestérolytique des sérums humains normaux et pathologiques.

A 5 cc. de bile fraîche sont ajoutés 0 gr. 10 de cholestérol en paillettes, 5 cc. de la même bile sont placés dans un tube témoin.

Les deux tubes sont scellés à la flamme d'un Bunsen et stérilisés, car il convient d'éviter avant tout l'évaporation et la putréfaction. Ils sont ensuite gardés à l'étuve, à 37°, pendant 48 heures. Précaution indispensable, il faut agiter fréquemment le tube qui contient la cholestérine ; celle-ci en effet mouille assez mal, et il faut éviter que des phénomènes physiques viennent fausser quelque peu les résultats.

Au bout de 48 heures, la bile est soigneusement filtrée, pour éliminer les moindres particules solides de cholestérol non dissous.

On dose comparativement le cholestérol dans les deux tubes, la différence donnant de toute évidence la quantité dissoute. On apprécie en même temps la teneur en sels biliaires.

clien, montre de toute évidence l'absence de proportionnalité entre le pouvoir cholestérolitique et le taux des sels biliaires.

Telle bile cholécocienne ne contenant que 2 grammes de sels biliaires, a un pouvoir cholestérolitique de 46 %, tandis que telle autre d'origine vésiculaire, riche de 45 grammes de chélates, ne voit augmenter son taux de cholestérol que de 40 %.

Pouvoir cholestérolitique de la bile

		Taux des sels biliaires	Taux du chol. dans bile témoin	Taux du chol. dans bile additionnée de 0 gr. 10 de chol.	Taux du pouvoir dissolvant
		gr.	gr.	gr.	%
Expérience	1	2	0,03	0,15	150
"	2	2	0,05	0,26	400
"	3	2,40	0,12	0,23	100
"	4	2,60	0,05	0,28	460
"	5	4,80	0,10	0,29	200
"	6	6,40	0,17	0,55	220
"	7	6,40	0,17	0,29	310
"	8	6,40	0,11	0,58	400
"	9	6,80	0,14	0,25	50
"	10	8	0,14	0,83	490
"	11	8	0,15	0,85	160
"	12	14,10	0,15	1,20	380
"	13	22,10	0,70	1,10	160
"	14	25,60	0,41	0,62	50
"	15	32	0,62	1,75	500
"	16	42	0,80	3,30	300
"	17	48	0,83	3,70	340

Tout donne ainsi à penser qu'il existe d'autres solvants du cholestérol que les acides biliaires. A ce propos, MOORE et PARKER, aussi bien que CLARKE, ont depuis longtemps justifié le bien fondé des hypothèses de BOUCHARD en éta-

blissant par leurs recherches *in vitro* le pouvoir reasfurgateur des acides gras.

Si l'on adjoint à la solution de GÉRARD, dont nous avons donné ci-dessus la formule, une petite quantité de savon amygdalin, privé de la glycérine et de l'excès de soude qu'il peut renfermer, on voit la quantité de cholestérol dissous s'élever de 0 gr. 18 à 0 gr. 32.

Doit-on s'en étonner lorsqu'on constate la parfaite limpidité du sérum humain qui contient en suspension plus de 1 gramme de cholestérol par litre, sans que nous puissions déceler à ses côtés, par nos procédés d'exploration moderne, une quantité d'acide cholalique supérieure à 4 milligrammes.

II). — *Relations du cholestérol et des sels biliaires avec le pH biliaire.* — C'est sous un angle plus large que les biologistes envisagent actuellement les relations du cholestérol et des sels biliaires dans la physiopathologie de la lithiase biliaire.

Nous ne parlons plus de nos jours de dissolution du cholestérol. La bile est non pas une dissolution mais une émulsion parfaitement limpide quoique très instable de cristalloïdes et de colloïdes. Nous savons que son acidité, autrement dit l'abaissement de son pH au voisinage de 5, de 4,5, trouble cette émulsion, car les cholates de soude, aussi bien que le cholestérol se précipitent en pH acide.

Par contre, en pH alcalin, nous avons obtenu bien des fois la précipitation du cholestérol et la diminution du pouvoir cholestérolitique de la bile sans précipiter l'acide cholalique, comme en témoignent les expériences suivantes.

1^o 5 centimètres cubes de bile fraîche additionnés d'une quantité minime de soude ou d'acide chlorhydrique sont placés dans des tubes scellés et gardés à la température du laboratoire pendant une semaine. Un échantillon est conservé dans les mêmes conditions. Dans certaines expériences les tubes sont stérilisés ; dans d'autres ils ne le sont pas : les résultats n'en sont point modifiés.

EXPÉRIENCE III

	pH	Cholestérol	Sels biliaires
	gr.	gr.	gr.
Bile pure	6,6	0,45	15,60
Bile acidifiée	5,2	0,25	14,80
Bile alcalinisée	7,2	0,15	15,30
Bile pure + 0 gr. 10 chol. paillettes	6,6	1,87	16
Bile acidifiée + 0 gr. 10 de CHOL.	5,2	1,58	14,40
Bile alcalinisée + 0 gr. 10 cholest.	7,2	0,71	16

EXPÉRIENCE IV

	pH	Cholestérol	Sels biliaires
	gr.	gr.	gr.
Bile pure	7	0,33	15
Bile acidifiée	5	0,28	13
Bile alcalinisée	7,4	0,18	15
Bile pure + 0 gr. 10 de cholestérol	6,6	1,50	16
Bile acidifiée + 0 gr. 10 cholest.	5	1,50	15
Bile alcalinisée + 0 gr. 10 cholest.	7,4	0,75	16

EXPÉRIENCE V

	pH	Cholestérol	Sels biliaires
	gr.	gr.	gr.
Bile pure + 0 gr. 10 chol.	6,6	1	4
Bile alcalinisée + 0 gr 10 cholest	7,4	0,28	3,80

Au bout de 8 jours, on note l'existence d'un précipité. La bile est soigneusement filtrée. Le précipité est examiné du point de vue qualitatif, le dosage du cholestérol étant difficile sur d'aussi faibles quantités. Sur le filtrat, on dose les sels biliaires et la cholestérol, on détermine en plus le pH (1).

2^e On applique la même technique à ces biles préalablement additionnées de 0 gr. 10 de cholestérol en paillettes, ce qui permet d'étudier les variations du pouvoir cholestérolitique avec l'action des variations du pH .

Nous donnons ci-joint les résultats obtenus dans quelques-unes des ces recherches ; ils illustrent bien ce que nous avançons plus haut.

Partant de ces prémisses, on conçoit aisément que les microbes, source d'acidité, comme le coli ou le bacille d'Eberth, entraînent à la fois la précipitation du cholestérol et des sels biliaires, le fait a été démontré depuis longtemps par BACMEISTER, PORGES et NEUBAUER, LITCHWITZ. Nous savons aujourd'hui que l'infection peut modifier dans de très fortes proportions le pH de la bile et il nous suffira de citer à ce sujet les travaux de LABBÉ, de MOOR et NEPVEUX, d'USUKI et KUROGUCHI, GAMBLE, et M^e IVER, REINHOLD, et FERGUSSON.

Cependant nous ne disons plus que les sels biliaires jouent le rôle fondamental dans ce phénomène par leur transformation en acides aminés. Grâce au jeu du pH , nous comprenons que les microbes acidifiants puissent précipiter l'acide cholalique et en même temps troubler l'émulsion instable de colloïdes que représente le milieu biliaire. Par contre, nous avons vu que l'alcalinisation de la bile, entraîne une précipitation du cholestérol sans noter une précipitation parallèle des sels biliaires.

Toutes ces considérations sont valables pour l'*albumine*

(1) Pour la détermination du pH biliaire, la méthode colorimétrique est suffisante lorsqu'on ne désire pas aller jusqu'à la 2^e décimale.

que secrète la vésicule enflammée et qui trouble elle aussi l'équilibre instable des colloïdes comme l'ont bien démontré LITCHWIG et tout récemment de LAVERGNE et KISSEL.

La *mucine* aurait moins d'importance, si l'on juge par certaines de nos expériences personnelles.

Nous avons recherché quelle action pouvait avoir sur le pouvoir cholestérolitique de la bile l'addition d'une certaine quantité de *mucine*.

A 5 cc. de bile additionnés de 0 gr. 10 de cholestérol, nous ajoutons 1 cc. d'une solution de *mucine* A 5 cc. de bile témoin, nous ajoutons 1 cc. d'eau distillée. Les tubes sont scellés, stérilisés. Les dosages sont effectués au bout de 8 jours. Bien que la *mucine* soit en solution alcaline, elle n'a point entraîné de modifications très appréciables du pH biliaire.

Nous avons également éprouvé l'action de la *mucine* sur le pouvoir dissolvant des biles préalablement acidifiées ou alcalinisées.

Les résultats de ces recherches ont toujours été négatifs, comme en témoigne le tableau suivant :

	pH	Cholestérol	Sels biliaires
Bile + 0 gr. 10 chol. + + 1 cc. eau dist. ...	6,5	1	4
Bile + 0 gr. 10 chol. + 1 cc. mucine en sol.	6,5	1,15	4
Bile + 0 gr. 10 chol. + + acidification	5	0,32	3,20
Bile + 0 gr. 10 chol. + acidification + 1 cc. de mucine	5	0,33	3,30
Bile + 0 gr. 10 chol. + alcalinisation	7,4	0,28	2,80
Bile + 0 gr. 10 chol. + 1 cc. mucine + al- calinisation	7,4	0,33	3,60

Tout comme l'albumine, les *corps étrangers* qui sont au contact de la bile et que représentent en chirurgie vésiculaire les crins et les catguts de la cholécystostomie, peuvent être un des nombreux prétextes de la flocculation qui aboutit au dépôt du cholestérol et des sels biliaires restant à leur contact.

IV. — L'ABSORPTION ÉLECTIVE DES SELS BILIAIRES PAR LA PAROI VÉSICULAIRE ENTRAÎNE-T-ELLE LA FORMATION DE CALCULS DE CHOLESTÉROL ?

Les relations du cholestérol et des sels biliaires ont suggéré une hypothèse séduisante qui met une fois de plus en cause le rôle de l'acide cholalique dans la précipitation du cholestérol.

Suivant la théorie de ASHOFF et de SCHADE, les vésicules de stase auraient le pouvoir de résorber électivement l'acide cholalique et de troubler du même coup l'émulsion instable du cholestérol ; ce dernier se précipiterait par suite de la disparition de son émulsionnant habituel. Que faut-il penser de cette hypothèse ? Nous savons que dans la vésicule la bile se concentre très rapidement en perdant son eau et son chlore. Nous n'ignorons pas que durant cette concentration les sels biliaires sont partiellement absorbés par la muqueuse vésiculaire. Mais pouvons-nous affirmer que durant les longues heures du stage vésiculaire le cholestérol obéit à une destinée toute différente de celle de l'acide cholalique ?

ASHOFF et POLICARD se basant sur des arguments histologiques ont conclu jadis en faveur d'une absorption du cholestérol par la paroi vésiculaire. Des expériences plus récentes et d'ailleurs fort nombreuses, de TORINOUMI, de DELREZ, d'ILLINGWORTH, de WILKIE et DOUBILET semblent plaider dans le même sens.

Cependant, dès 1891, NAUNYN s'était déjà prononcé en faveur de l'hypothèse inverse, la sécrétion du cholestérol par la paroi vésiculaire, hypothèse que Mac CARTHY, puis GOSSET et ses collaborateurs LÆWY et MAGROU devaient mettre à profit quelques 20 ans plus tard, en développant leur conception des vésicules fraises. Les travaux expérimentaux de ELMAN et TAUSIG, de GRAHAM semblent étayer cette conception.

Par contre, IWANAGA, RAVDIN, RIEGEL et JOHNSTON concluent à l'absence de toute action de la muqueuse vésiculaire sur la concentration en cholestérol.

Tout récemment un auteur américain, ANDREWS, a voulu démontrer par l'étude des phénomènes de dialyse *in vitro* que les sels biliaires traversent les membranes, alors que le cholestérol reste à un taux de concentration immuable. Avec ses collaborateurs SHÖENHEIMER et HRDINA, il a posé en principe qu'une paroi vésiculaire malade absorbait plus facilement les sels biliaires, qu'une paroi vésiculaire normale. Il a tiré argument de dosages comparatifs qu'il a pu faire successivement sur des vésicules chirurgicales et sur des vésicules d'autopsie. Les premières reflètent à ses yeux la valeur fonctionnelle des vésicules lithiasiques, tandis que les secondes lui donnent l'image des phénomènes que l'on peut observer à l'état physiologique. On pourrait opposer bien des critiques à toutes ces expériences. Il n'est point démontré selon nous que la lithiase biliaire résulte tout simplement d'une absorption pathologique et élective de l'acide cholalique par les parois de la vésicule. Cette hypothèse est si peu séduisante que son premier défenseur, ASHOFF, ne la réserve qu'à une infime minorité de lithiases humaines. Elle explique seulement d'après lui 6 % des faits ; la formation de gros calculs solitaires de cholestérine qu'ASCHOFF place en regard du grand domaine des lithiases pigmentaires ou mixtes, ayant dans la grande majorité des cas l'infection pour origine.

V. — CONCLUSIONS.

Comme on le voit devant cet afflux d'hypothèses entachées d'incertitudes et d'expériences contradictoires, *il serait exclusif de ramener tout le problème pathogénique de la lithiase à un balancement dans la destinée du cholestérol et de l'acide cholalique*, autrement dit à une insuffisance élective des sels biliaires.

Le déficit des acides gras joue son rôle lui aussi pour troubler l'émulsion instable des colloïdes et des cristalloïdes. Les variations du pH que commandent les microbes acidifiants, le taux de l'albumine sécrétée peuvent précipiter parallèlement l'acide cholalique et le cholestérol ; et s'il est vrai que la stase vésiculaire facilite l'infection, de même que l'insuffisance hépato-pancréatique trouble le métabolisme des graisses, des pigments et de l'acide cholalique, l'énigme de la lithiase n'en reste pas moins dominée par l'existence d'un déséquilibre colloïdal. Étroitement unis dans leur destinée le cholestérol et l'acide cholalique semblent subir ce déséquilibre plus souvent qu'ils ne le commandent par leur excès ou par leur déficit.

CONCLUSIONS

La réaction phospho-vanillique, méthode de dosage des sels biliaires à la fois rapide et précise, nous a permis d'étudier comparativement l'excrétion hépatique de l'acide cholalique et du cholestérol.

I

Sur le terrain clinique nous pouvons faire état d'une statistique d'ensemble reposant sur 400 tubages duodénaux.

Chez les sujets normaux aussi bien que chez les dyspeptiques, présentant une cholémie pigmentaire anormalement élevée, il existe un parallélisme indiscutable dans la richesse de la bile en pigments, en sels et en cholestérol.

Chez les malades atteints de lithiasé vésiculaire sans ic-tère, il ne faut guère compter sur le tubage d'EINHORN pour établir le diagnostic.

Dans la quasi totalité des cas on ne note ni augmentation du cholestérol ni déficit des sels biliaires ; contrairement à ce qu'a avancé NEWMANN, le rapport : $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$ oscille dans les mêmes limites que chez le sujet sain.

Le tubage nous a montré que tout ic-tère tendait vers une dissociation au profit de la bilirubine et aux dépens de l'acide cholalique, la chute des sels biliaires ayant pour pendant une diminution parallèle du cholestérol.

Au déclin d'un ic-tère catarrhal, lorsque la crise urinaire s'ébauche on voit s'élever de pair le taux de l'acide cholalique et du cholestérol ; jamais on n'observe entre eux le moindre balancement.

Une semblable dissociation cholalo-pigmentaire s'observe dans les cirrhoses atrophiques sans ictère, constatation troublante qui laisse supposer que la biligénie pigmentaire ne s'effectue pas dans les mêmes territoires que la biligénie saline. Cependant ici encore, nous retrouvons l'habituel parallélisme du cholestérol et l'acide cholalique : tous deux, ils sont abaissés dans les mêmes proportions.

Il n'en fut pas de même chez trois de nos malades splénectomisés, qui tous les trois nous ont révélé une remarquable excrétion des sels biliaires, faisant contraste avec la pauvreté relative de leur bile en pigments ; le taux du cholestérol était voisin de la normale.

Hormis ces faits d'exception c'est toujours un remarquable parallélisme entre l'excrétion biliaire des glycotaurcholates et du cholestérol que le tubage révèle sur le terrain clinique.

II

Complétant ces recherches *sur le terrain expérimental*, nous avons mis à profit le matériel d'étude d'une cinquantaine de chiens chloralosés porteurs d'une fistule cholodocienne après exclusion de la vésicule biliaire.

Sur le chien normal l'acide cholalique et le cholestérol, n'obéissent pas aux mêmes lois d'élimination que la bilirubine : la concentration en pigments évolue en sens inverse du débit hydrique de la bile, tandis que pour l'acide cholalique et le cholestérol, la teneur au litre augmente lorsque le débit hydrique devient plus abondant.

Dans tous les cas le cholestérol et les sels biliaires ont une excrétion étroitement parallèle, qu'elle soit continue ou intermittente par brusque décharges.

La splénectomie est généralement suivie d'une diminution du débit hydrique de la bile. Lorsque ce dernier est élevé on assiste à un accroissement du débit des sels biliaires et du cholestérol. Lorsque la sécrétion biliaire se ralentit la concentration de ces derniers éléments, si prononcée

qu'elle soit, ne parvient pas à compenser la diminution de leur débit.

Connaissant sur le chien l'étendue des fluctuations normales des principes biliaires, nous avons essayé de dresser la liste des substances qui donnent les plus belles éliminations de taurocholates et de cholestérol ?

Nous avons éprouvé successivement par voie veineuse les éléments constitutifs de la bile elle-même et les substances de la série aromatique et de la série grasse qui, sont douées d'un pouvoir cholérétique indéniable.

Dans toutes nos expériences sur le chien chloralosé nous avons observé un bien curieux parallélisme dans l'excrétion du cholestérol et des taurocholates. Leur double élimination est amplifiée sous l'effet de l'acide cholalique et des cholérétiques éprouvés comme l'atrophan et les oxynaphtoates.

Jamais nous n'avons vu ce parallélisme faire place à un balancement au déclin des ictères. Chez trois chiens ictériques libérés au 8^e jour d'une ligature du cholédoque la teneur de la bile en taurocholates n'a oscillé qu'en de faibles limites, sans permettre de tracer une courbe progressivement ascendante.

III

Fort de ces constatations cliniques et expérimentales nous nous sommes demandé quelles étaient les parts respectives du cholestérol et des sels biliaires dans la pathogénie de la lithiase.

La lithiase biliaire est-elle la résultante d'une incapacité de la glande hépatique à transformer en glycotaurocholates, le cholestérol que renferme le sang ? Faut-il chercher dans la carence des sels biliaires l'unique raison de la précipitation vésiculaire des calculs ?

Nos observations ne plaident guère en faveur de ces hypothèses :

Sans insister sur l'inconstance de l'hypercholestérolémie

au cours de la lithiase, nous avons montré que le noyau cholalique et le cholestérol étaient chez les lithiasiques dans le même rapport que chez les sujets normaux ; on ne trouve point en aval du foie le déficit de sels biliaires que postule la théorie de GRIGAUT.

Ce fait bien en accord avec l'absence de balancement que nous avons soulignée à maintes reprises au cours de ce travail, aussi bien à l'état physiologique qu'à l'apogée des cholestérolémies expérimentales et qu'au déclin des ictères par rétention. Ces arguments recueillis *in vivo* sont confirmés *in vitro* par l'étude de la solubilisation du cholestérol sous l'effet de l'acide cholalique.

L'étude du pouvoir cholestérololytique de la bile nous a montré par ailleurs qu'il n'existait aucune proportionnalité entre ce pouvoir dissolvant et la teneur en acide cholalique du milieu éprouvé.

Les acides gras jouent leur rôle aussi bien que l'acide cholalique pour maintenir l'équilibre instable des colloïdes et des cristalloïdes que renferme la bile. Les variations du pH que commandent les microbes acidifiants, le taux de l'albumine que secrète la paroi vésiculaire inflammée, contribuent également à précipiter l'acide cholalique et le cholestérol. On ne peut négliger davantage le rôle des pigments biliaires. Étroitement unis dans leur destinée le cholestérol et l'acide cholalique semblent subir le déséquilibre colloïdal de la bile plus souvent qu'ils ne le commandent par leur excès ou par leur déficit.

VU : Le Doyen
ROUSSY.

VU : Le Président de Thèse
F. BEZANÇON

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES DE DOSAGE DES SELS BILIAIRES DANS LA BILE

- ALDRICH et BLEDSOE. — A quantitative Pettenkoffer test applicable to the determination of bile acids. *Journ. biol. Chem.*, 1928, 77, 519.
- BARIÉTY. — Des sels biliaires. Méthode de caractérisation. Etude physiologique. *Thèse Paris*, 1927.
- BLOOR. — *J. Biol. Chem.*, 1928, 77, p. 53.
- BRULE et GARBAN. — La recherche des sels biliaires par la réaction de Meillère. *C. R. Soc. Biol.*, 16 juin 1923, LXXXIX.
- CHABROL, BÉNARD et BARIÉTY. — Le dosage des sels biliaires dans le liquide duodénal. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 8 fév. 1929.
- CHABROL, CHARONNAT, COTTET et CACHIN. — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le liquide duodénal par la réaction phosphovanillique. *Soc. Biol.*, 9 juin 1934.
- CHIRAY et CUNY. — Sur le dosage colorimétrique des acides biliaires dans la bile et le liquide duodénal. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 1929, 202 et 250.
- CHIRAY, CUNY et MARCOTTE. — Dosage des sels biliaires dans le liquide duodénal. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 fév. 1929.
- CHIRAY et CUNY. — Dosage des acides biliaires dans le suc duodénal prélevé par tubage. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 fév. 1927.
- COTTET (Jean). — Une nouvelle méthode de dosage des sels biliaires dans les sang. Ses résultats cliniques. *Thèse Paris*, 1935.
- CUNY. — Dosage des sels biliaires. *Thèse Paris*, 1930 (Masson).
- Dosage des sels biliaires dans la bile et le liquide duodénal. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, nov. 1930, p. 1298-1318.
- DRECKSEL. — *J. G. Prakt. Chem.*, 1883, 27, 244.
- GLAESSNER. — Détermination clinique des acides biliaires dans le suc duodénal. *Congrès de la lithiase*, Vichy, 1932.

- GOIFFON. — Mesure de la tension superficielle de la bile par la méthode dit de l'arrachement. *Arch. Mal. App. Digestif*, 1925, 712 et 1926, 134.
- GREGORY et PASCOE. — The quantitative determination of bile acids by means of a new colour reaction and monochromatic light. *Journ. of Biol. Chem.*, 1929, 83, 35.
- HERZFELD et HOEMMERLI. — Die Galle in STOFFWECHSEL. *Schweitz Med. Woch.*, 1924, n° 5, 141.
- INOUE et ITO. — Ueber eine Farben und Spektralreaktion der Gallensäuren mit Wanillin und Schwefelsäure. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1909, 57, 313.
- JENKE, ENDERLEN et TANNHAUSER. — Méthode de dosage des sels biliaires dans la bile. *Archexp. Path. u. Pharmak.*, 1928, CXXX, 280.
- JOLLES. — *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1908, 5, 30.
- LEPEHNE. — Neuere Methoden zur Prüfung der leberfunktion. *Abderhaden's Handbuch d. Biol., Arbeitsmeth.*, 1926 ; Abt. IV, J. 6, p. 989-1048.
- LEPEHNE. — Neuere Methoden zur Prüfung der leberfunktion. *Abderhaden's Handbuch d. Biol., Arbeitsmeth.*, 1926 ; Abt. IV, J. 6, p. 989-1048.
- Mc CLINE, VANCE et GREENE. — Methods for determining the concentration of bile acids and of pigments in duodenal contents. *Boston Med. and Surg. Journ.*, 1925, 193, p. 1050.
- MEILLÈRE. — Recherches et caractérisation des acides biliaires. *C. R. Soc. Biol.*, 2 mai 1913.
- MEULENGRACHT. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1920, CXXXII, p. 285.
- MYLIUS. — *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1887, 11, 306.
- PEIRCE. — Der Gehalt der Menschlichen Galle in cholestérin und Cholesterinestern. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 106, 337, 1912.
- PETTENKOFFER. — *Ann. Chem. Pharm.*, 1844, 52, 90.
- ROSENTHAL et VON FALKENHAUSEN. — Ueber eine quantitative Bestimmung der Gallensäuren in der menschliche duodenalgalle. *Arch. f. experim. Physiol. u. Pharmak.*, 1923, 98, 321.
- ROSENTHAL et LAUTERBACH. — Ueber eine quantitative Kolorimetrische bestimmung der Gallensäuren in menschlichen Körperflüssigkeiten. *Zrch. f. experim. Physiol. u. Pharm.*, 1924, 101, 1.
- SCHMIDT et DART. — The estimation of bile acids in bile. *Journ. Biol. Chem.*, 1920-21, 45, 41.
- TCHI LIN GUIRIAN. — Les méthodes de dosage des acides biliaires. *Thèse Paris*, 1925.
- TANNHAUSER. — *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1922, 144, p. 290.
- UDRANSKY. — Ueberfurfurolreaktionen. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1888, 12, 351.

- VILLE et DENIEN. — Réactions colorées des acides biliaires avec la vanilline et l'aldéhyde anisique. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, 64, 905.
- WIELAND et SORGE. — *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1919, 106, 181.
- YASUDA. — *J. Biol. Uhem.* 1931, 92, p. 303.

CHAPITRE II

L'EXCRÉTION HÉPATIQUE DES SELS BILIAIRES ET DU CHOLESTÉROL

(recherches cliniques: tubage duodéal, fistules biliaires chez l'homme).

- BETH. — Pathologie der Gallensekretion. *Wien. Archiv. f. inn. Medic.* n° 3, 30 juin 1921, p. 563.
- BOCKUS et EIMANN. — *Archives of international Medicine*, t. XXXIV, n° 2, 15 août 1924.
- BOCKUS, SHAY, WILLARD et PESSEL. — Comparison of biliary drainage and cholecystography in Gallstone Diagnosis. *Journal of Americ. Medic. Assoc.*, 96, 311, janvier 1931.
- BORIN. — Etude des biles de cholécystostomie. *Thèse de Paris*, 1933.
- BRULE. — *Recherches sur les ictères* (Masson et C^{ie}) 1932.
- Le tubage duodéal dans la thérapeutique des ictères. *Paris Médical*, 19 mai 1934.
- CHABROL et BÉNARD. — Recherches sur les sels biliaires en pathologie hépatique. *La Médecine*, juillet 1921.
- CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD. — Le tubage duodéal dans les ictères et les cirrhoses du foie. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôpitaux de Paris*, 15 décembre 1922.
- CHABROL et BÉNARD. — Le diagnostic de la lithiase biliaire par le tubage duodéal. *La Médecine*, juin 1924.
- CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD. — Recherches sur l'élimination de la cholestérine par le foie. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôpitaux de Paris*, 18 juillet 1924.
- Le tubage duodéal en pathologie hépatique et biliaire. *Journal médical français*, décembre 1924.
- CHABROL, BÉNARD et BARIÉTY. — Etude comparative des pigments, des sels et de la cholestérine dans un cas de fistule du cholédoque. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôpitaux de Paris*, 11 juin 1926.

- Recherches sur les sels biliaires en pathologie hépatique. *Presse Med.*, 7 juillet 1928.
- CHABROL. — L'exploration de la fonction biliaire du foie. *Problèmes actuels de pathologie médicale* (CLERC), Masson, 1932.
- CHABROL et CACHIN. — Recherches cliniques sur la sécrétion biliaire. A propos d'une statistique récente de 300 tubages duodénaux. *Presse Med.*, 16 mars 1935.
- CHESTER JONES. — *Archives of international Medicine*, t. XXXIV, n° 1, 15 juillet 1924.
- CHIRAY, LECLERC, BENDA et MILOCHEVITCH. — La cholestérinocholite dans la lithiase biliaire. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôpitaux de Paris*, 31 juillet 1925, p. 1253.
- CHIRAY et MARCOTTE. — Taux des sels biliaires de la bile au cours des diverses cholécystites. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. de Paris*, 28 avril 1930.
- CHIRAY et LEBON. — *Le tubage duodénal*, Masson, 1924.
- CHIRAY et LE CLERC. — Essai sur les variations de la cholestérine dans le suc duodénal prélevé par tubage. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*, 8 fév. 1924, p. 125.
- CHIRAY et MILOCHEVITCH. — L'épreuve de Meltzer-Lyon chez le sujet normal. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. de Paris*, 29 fév. 1924.
- CHIRAY et MARCOTTE et CUNY. — Le syndrome humoral de lithiase biliaire. *Presse Medic.*, 7 décembre 1932.
- COLOMBIES, FABRE et RESCANIÈRES. — Composition chimique de la bile au cours des affections chroniques de la vésicule biliaire. *Arch. des Mal. de Appar. digestif*, juin 1933.
- DESPLAS et DALSACE. — Les biles noires. *Presse Medic.*, 12 juillet 1930 et 6 avril 1932.
- EINHORN. — Examen direct du contenu duodénal et ses caractères dans les affections des voies biliaires du foie et du pancréas. *Arch. mal. app. digestif*, 1914-1915.
- FEINSTEIN. — Valeur pratique du sondage duodénal dans les ictères. *Thèse Paris*, 1922.
- FITZ REGINALD et ALDRICH MARTHA. — Clinical observation in certain constituents of bile. *Journ. Amer. Medic. Assoc.*, t. LXXIX, p. 219, 23 décembre 1922.
- GAMBILLARD. — Le tubage duodénal en pathologie hépatique. *Thèse Paris*, 1924.
- GOIFFON. — Etude chimique des biles évacuées après cholécystostomie chez des malades à bile noire. *Communication au congrès de la lithiase*, Vichy 1932, p. 201. Doin, éditeur.

- HARVIER et ANTONELLI. — Ictère catarrhal prolongé. Traitement par le tubage duodénal au 90^e jour. Guérison rapide. *Paris Médical*, 19 mai 1934.
- HATZIEGANN. — Résultats du cathétérisme duodénal dans les affections du foie. *Journ. Med. des Hôpitaux de Bucarest*, juin 1919.
- HERTZ et KAHN. — Cholesterol determination in duodenal contents. *Proc. of Soc. for Experiment. Biol. and Med.*, 1922-23, t. 20, P. 167-168
- LABBE, de MOOR et NEPVEUX. — La cholestérine des liquides duodénaux obtenus suivant la méthode de Meltzer-Lyon. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, p. 847.
- M. LABBE. — Le diagnostic des troubles du cholécyste par le tubage duodénal et la cholécystographie. *Archives des mal. de l'app. digestif*, décembre 1930.
- LE CLERC. — Lithiase biliaire et tubage duodénal. *Thèse Paris*, 1926.
- LIBERT. — Le tubage duodénal. *Thèse Paris*, 1924.
- LYON. — Diagnosis and treatment of the Gallbladder and biliary duct. *Journ. of Americ. Med. Assoc.*, 73, 980, sept. 1919.
- MAC CASKEY. — The clinical study of the biliary secretion obtained by non surgical drainage. *New-York Med. Journal*, t. CXV, n° 12, 21 juin 1922, p. 747.
- MAC CLINE et VANCE. — Cholesterol contents of bile in health and disease. *The biol. and surgery journal*, t. CXCI, n° 17, 23 oct. 1924.
- MAC NEE. — Zur frage der cholesteringehaltes der galle während der schwangerchaft. *Deutsche Med. Wosh.*, 22 mai 1913, p. 994.
- MAUBAN. — Caractères biologiques et cliniques du liquide duodénal dans les ictères. *C. R. Soc. de Biol.* 1^{er} mai 1922.
- MONACELINI et MAESTRI. — Le cholestérol biliaire dans le diabète sucré. *Clinica Med. Italiana*, 1103-1122, décembre 1933.
- MEDAK et PRIBRAM. — *Berliner klinische Wosh.*, 5 juillet 1915, n° 27, p. 706.
- NATHAN. — Untersuchungen über den cholesteringehalt von meusebilicher Gade. *Archiv. F. Patho. Anat.*, 228, 51, 1920.
- PALIARD et COLSON. — Cholestérinochole et régime alimentaire. *Lyon Médical*, 23 juillt 1933.
- PRIBRAM. — Zur frage der cholesterinstoffwechsels während der schwangerschaft und inn wochenbett. *Arch. f. Gynak*, 120, 90, 1923.
- RAVDIN, JOHNSTON, RIEGEL et WRIGHT. — A study of human liver bile after release of common duct obstruction. *Journ. of Clin. Investig.* New-York, p. 659-672, juillet 1933.
- ROUSSELOT et BAUMANN. — The diagnostic value of bile obtained through a duodenal tube. *Ann. of Surgery*, p. 149-150, juillet 1933.

- SANTE PISANI. — Exploration directe des fonctions du duodenum dans ses rapports avec la clinique. *Arch. Mal. de App. digestif*, 1914-1915.
- SIKKO SIGENOL. — Ueber die veränderungen der blasenund duodenalgalle bei verschiedenen Erkrankungen der leber und gallenblase, besonders bei gallensteinen. *Okayama igakkai-Zasshi*, n° 4, avril, 1929, p. 910-911.
- STRAUSS et HAHN. — Ueber uribilin in duodenalsaft. *Munch Medisch Woch*, n° 45, 5 nov. 1920, p. 1287.
- THIEBAUT. — Exploration fonctionnelle du foie dans les ictères. *Thèse Paris*, 1931.
- TRÉMOLIÈRE, THIERY et FAUCHET. — Étude de la sécrétion biliaire dans un cas de fistule biliaire après cholécystectomie.
- YEO et HEBROUN. — A note on the composition of human bile obtained by a fistula. *Journal of Physiol.*, 1884, 5, 116.

CHAPITRE III

L'EXCRÉTION HÉPATIQUE DES SELS BILIAIRES ET DU CHOLESTÉROL (RECHERCHES EXPÉRIMENTALES).

- ABELOUS et SOULA. — La fonction cholestérigénique de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, 17 avril 1920, p. 455.
- BAC MEISTER. — Untersuchungen über cholesterinausscheidung in menschliden gallen. *Biochem Ztschr*, 26, 23, 1910.
- BRATIANU et SOLOMON. — La cholérèse par sels biliaires *Annales de Médecine*, décembre 1933.
- BROUGHS et HORSTERS. — *Klin. Woch.*, p. 1538, 1923.
- BUGNARD. — Relations entre l'hypercholestérinémie des splénectomies et la sécrétion biliaire du cholestérol. *Journal de physiologie et pathologie générales*, p. 741-735, déc. 1929.
- CHABROL, CHARONNAT, COTTET et CACHIN. — Des effets immédiats de la splénectomie sur l'excrétion des principes biliaires. *Soc. Biol.*, 20 oct. 1934.
- CHABROL et CACHIN. — L'émonctoire hépatique de la cholestérine. *Bull. Soc. Thérapeutique*, 18 oct. 1934.
- CHABROL et COTTET. — Diurèse et cholérèse. *Rapport au congrès de la diurèse*, Evien, 1933.
- CHABROL, CHARONNAT, COTTET et CACHIN. — Recherches expérimentales sur l'excrétion hépatique de l'acide cholalique et du cholestérol. *Archives Méd. chir. de mal. du foie*, 1936, n° 1.

- CHABROL, CHARONNAT, COTTET et CACHIN. — Recherches sur l'excrétion comparative des principes biliaires au cours des cholérèses expérimentales. *Soc. Biol.*, 9 juin 1934.
- CHABROL, BUSSON et CACHIN. — La bilirubine de réserve. *Paris Médical*, 19 mai 1934.
- CHABROL et MAXIMIN. — Recherches sur les éliminations au cours des cholémies expérimentales. *Revue des maladies du foie*, janvier 1930.
- CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Recherches sur l'origine de sa cholestérine biliaire. *Soc. Biol.*, 10 mai 1913, p. 1005.
- D'AMATO. — Chemische veränderungen der galle bei leberintoxikationen und ihre wichtigkeit in der pathogenese der gallensteinkrankheit. *Biochem Ztschr.*, 69 353, 1915.
- DOYON et DUFOUR. — *Arch. Physiol. Normale et pathologique*, t. IX, p. 662, 1897.
- DUCUING, ROUZAUD et SOULA. — La cholestérinémie chez les splénectomisés. *Soc. Biol.*, 19 mai 1933, p. 1263.
- ENDERLEN, THANNHAUSER et JENKE. — Équilibre cholestérol-sels biliaires chez le chien porteur d'une fistule biliaire totale. *Arch. für exper. Path. Pharmakol.*, p. 292-307, 1928.
- *Arch. für exp. Path. u. Pharm.*, t. CXXX, p. 308, 1928.
- FOSTER, HOOPER et WHIPPLE. — The metabolism of bile acids. *J. Biol. Chem.*, 1919, t. XXXVIII, p. 393 et 421.
- FOX. — The composition of human bile and and its bearing upon Sterol Metabolism Quarterly. *J. Med.*, 21, 107, 1927.
- GARDNER et FOX. — *Roc. Roy. Soc. B. Lond.*, 1921, t. XCII, p. 358 et 1925, t. CXCII, p. 431.
- GILBERT et BENARD. — *Presse Med.*, 7 fév. 1912.
- GOODMAN. — Ueber den Einfluss der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäure und Cholesterin durch der Galle. *Beit. zur Chem. Physiol.*, 1907, p. 91, Bd 9.
- GREENE et ROWNTREE. — Studies on the metabolism of bile. *J. Biol. Chem.*, 1928, 80, 753.
- GREENE et SNELL. — Studies on the metabolism of bile acids. *J. Biol. Chem.*, 1928, 78, 691.
- GREENE, ALDRICH et ROWNTREE. — La circulation entéro-hépatique des acides biliaires. *Journ. of Biol. Chem.*, p. 753-760, déc. 1928.
- HAWKINS et WRIGHT. — Le cholestérol d'un plasma sanguin : fluctuations dues au foie et à une obstruction biliaire. *Journ. of Experiment. Medec.*, 1934, p. 427.
- HORIYE. — Relations entre le métabolisme du cholestérol et la formation d'acides biliaires. *Biochemische Zeitschrift*, 1928, p. 409-420.

- JANKAU. — Ueber cholesterin und Kalkausscheidung mit der Galle. *Arch. für exp. path. u. Pharmak.*, 1937, 1891.
- KLINKERT. — On Doerzoekingen en beschouwingen mtent de Cholesterine-stofwisseling. *Nederl. tigdshrift voer Geneeskunde*, 1912, 25, p. 2046-2063.
- KUSUMOTO. — Ueber den Einfluss der toluylendiamino auf die Ausscheidung der Cholesterine in der Galle. *Biochem. Zstchr*, 13, 354, 1908.
- LATSHINOFF. — Ueber ein bunerkenswerthes oxydations produkts der cholsäure. Berich D. D., *Chemis. Gesello*, 1879, 12, p. 1518-1531.
- LEITES et ISABOLINSKAJA. — Effets de la thyroxine sur la sécrétion biliaire. *Klinische Woschenschrift*, 28 janv. 1933, p. 149-150.
- MARANON et COLLAZO. — Action des extraits hépatiques sur la cholestérinémie et sur l'élimination de la cholestérine par la bile. *Revue médico-chirurg. des malad. du foie*, mai-juin 1934.
- MARANON, COLLAZO, GAETAN et RODA. — Action de l'hormone cortico-surrénale sur l'élimination du cholestérol dans la bile. *Endocrinology*, mai-juin 1934, p. 393-396.
- MARTI (N.) CASHIN et VLADIMIR MORAVEK. — Action physiologique de la cholestérine. *Amer. Journ. Physiol.*, LXXXII, p. 294-298, 1927.
- MAXIMIN. — Thèse de Paris 1929. Les injections intra-veineuses de sels biliaires en pathologie hépatique. *Recherche clinique et expérimentale*.
- MAC MASTER. — *Journ. of exp. Med.*, 1924, 40, 25.
- MAC MASTER BROWN et ROUS. — Studies on total bile. *I. exp. Med.*, 1923, 37, p. 685.
- MELLANBY. — Bile salts and secretion as cholagogues. *S. Physiol.*, 1928, 64, p. 331.
- M JASSNIKOW. — Rôle du foie dans le métabolisme du cholestérol. *Klinische Wochenschrift*, Berlin, 12 nov. 1932, p. 1910.
- PHILIP et Mc MASTER. — Studies on total bile. *Journ. of exp. Med.*, 1924, p. 25.
- REINHOLD et WILSON. — La composition acide-base de la bile hépatique *Amer. Journ. of Ps*
Amer. Journ. of Physiol., fév. 1934, 107, p. 378-379.
- ROTSCHILD. — Der cholesteringhalt der Blutes end einiger organe inn Hungerzustand. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 60, 227, 1915.
- ROUS et Mc MASTER. — *Journ. exp. Medicine*, 1923, 37, II.
- SALOMON et SILVA. — *Pressa Medica Argentina*, 1926, 12, 8, 40.
- SCHROTTER. — *Monatshefte f. Chem.*, 1908, p. 245, 395, 745.
- SMYTH et WHIPPLE. — Bile Salt metabolism. *Journ. Biol. Chem.*, 1924, p. 623, 59, et 1930, p. 719-725.

- SMYTH GROTH et WHIPPLE. — Bile salt metabolism. *Journ. Biol. Chem.*, 1928, 80, 697 et 80, 685.
- SPERRY. — Lipoid excretion. A study of the relation ship of bile to the fecal lipoids with special references to certains problems of sterol metabolism. *Journ. Biol. Chem.*, 182, 351, 1926-1927.
- STERN. — Production expérimentale de variations du taux du cholestérol et du pH dans une bile de fistule. *Arch. fü experim. Pathol. und Pharmak.*, 1928, p. 221-231.
- STERN. — Cholestérol biliaire et sanguin à l'état normal et pathologique. *Arch. fü expr. Path. und Pharmak.*, 1926, p. 221-231.
- STERNER, BARTLE et VINCENT-LYON. — The cholagogue effect of the intravenous injection of sodium dehydrocholate with a resums of literature on bile salt metabolism. *Amer. Journ. medical*, 1931, n° 6, vol. CIXXXII, p. 822.
- TASHIRO et SMIDT. — Relations entre la thyroxine et les sels biliaires. *Journ. of Biolog. Chem.*, 92, juin 1931.
- TAPPEINER. — *Sitzungsberichte der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften* (Wien), 1878, p. 528.
- TRÉMOLIÈRES, THIERY et FAUCHET. — Effets de l'extrait d'artichaut et de l'atophan. Action expérimentale chez l'homme. *Bull. gén. de Thér.*, mai 1933, 193-203.
- TIXIER, DE SEZE et ECK. — Nouvelles recherches sur l'action thérapeutique de la feuille d'artichaut. *Bull. Soc. Thérap.*, 11 av. 1934, p. 108.
- VAGHI. — Action de la rate sur l'élimination du cholestérol biliaire. *Bullettino della sociata italiana di biologia sperimentale*. Août 1931, 6, p. 795-797.
- WALTERS, GREENE et FREDERIKSON. — The composition of the bile following the relie of bilie obstruction. *Annals of Surgery*, 1930, XCI, 686.
- WHIPPLE. — The origin and significance of the constituents of bile. *Phys. Rev.* 1922, 2, 440.
- WHIPPLE et SMITH. — Influence du tryptophane et de la tyrosine sur l'excrétion des sels biliaires. *Journ. of Biol. Chem.*, déc. 1928, p. 685-695.
- WIELAND et SORGE. — *Zeitsf. Physiol. Chem.*, 1919, 9, p. 1976.
- WISNER et WHIPPLE. — Variations in output of bile salts and pigments during twenty four hour periods. *Americ. journ. Physiology*, 1922, 60, 119.
- WRIGHT (A.). — Le cholestérol et les esters du cholestérol dans la bile du chien ; méthodes quantitatives. *Journ. exp. Med.*, avril, 1934, 407-410.
- WRIGHT et WHIPPLE (E.). — Le cholestérol biliaire. Fluctuations dues aux sels biliaires, au régime, à l'hémolyse, aux lésions hépatiques. *Journ. Exp. Med.*, avril 1934, 411-425.

CHAPITRE IV

APPLICATIONS A LA PATHOGÉNIE DE LA LITHIASE BILIAIRE

- ANDREWS, SHOENHEIMER et HRDINA. — Le taux des sels biliaires et du cholestérol dans la bile des lithiasiques. *Proc. of Soc. for Exper. Biol. and Med.*, juin 1931, p. 947-948.
- ANDREWS. — *Proc. of Soc. for Exp. Biol. and Med.*, 1932, 28, 945, 133-261.
- ANDREWS, DOSTAL et HRDINA. — Is cholesterol excreted by the Gallbladder mucosa ? *Archoff Surg.* mars 1933, p. 382.
- ANDREWS et DOSTAL. — Etiology of gallstones. Effect of diet on bile salt cholesterol ratio. *Arch. of Surg.*, Chicago, fév. 1933, p. 258-270.
- ASCHOFF. — Kausale and formale genese der gallenstein. *Wiener Med. Woch.*, 1926, n° 1.
- ASCHOFF. — Zun frage der cholesterinbildung in der gallenblase (1). *Munchn. Med. Woch.*, t. III, 1906, p. 1847.
- BACMEISTER. — Bacteriologishe untersuchungen bei cholelithisie. *Munch. Med. Woch.*, 1907, n° 38.
- Der ausfall der cholesterines in der galle und seine sedentung für di Genese der Gallensteine. *Munch. med. Woch.*, 1908, n° 5, 6 et 7 1908, n° 17.
- Unterschuhungen über cholesteinausscheidungen in meuschlichen Gallen. *Bioch. Zeitschr.*, 1910, p. 223.
- BECKMANN. — Une nouvelle méthode de destruction des bactéries dans les voies biliaires au cours des angiocholites et des cholécystites. *Munch. Med. Woch.*, 1928, n° 48.
- BERENDES. — La sécrétion lipoidique de la vésicule biliaire. *Arch. fur Klin. chir.*, 22 mai 1933, p. 266.
- BOYD. — *British Journ. of Surg.*, 1923, X, 327.
- BOYSEN. — *Ueber die strukten end pathogene der Gallensteine.* Berlin, 1099.
- BRONNER. — Influence du régime sur la concentration ionique de la bile. Etudes cliniques. *Klin. Woch.*, 7 oct. 1933, 1562-1563.
- CAMPBELL. — Cholesterol in blood in cases of gall-stones. *Quart. J. med.*, 18, 123 ; 1924.
- CARNOT et GRUZEWSKA. — L'excès de la réserve alcaline du sang produit par l'ingestion de bicarbonate de soude augmente l'alcalinité de la bile et sa teneur en CO₂. *C. R. soc. de Biol.*, 20 mars 1926, p. 756.

(1) ΔΟΥΜΑ *Beitr. Path. Anat. u. all G. Path.*, 1914, 57, 168.

- CARNOT et GRUZEWSKA. — Dosage quantitatif de quelques constituants de la bile après l'ingestion ou l'absorption de bicarbonate de soude. *C. R. Soc. de Biol.*, 2 av. 1927, p. 912.
- CASTEX. — *Prensa medica argentina*, 1933, t. 20, p. 1335.
- CHABROL. — L'infection dans la lithiase biliaire. *Journ. Med. franc.*, mai 1923.
- CHABROL, CHARONNAT, COTTET et CACHIN. — Le chlore biliaire. *Pr. Med.*, 24 oct. 1934.
- CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Les dépôts locaux de cholestérine ; rapports entre la cholestérine fixée et la cholestérine circulante. *Annales Med.*, t. VIII, n° 5, nov. 1920.
- Le cycle de la cholestérine dans l'organisme. *Ann. de Med.*, t. VIII, n° 3 ; sept 1920.
- Le cholestérinémie à l'état normal et pathologique. *Ann. de Med.*, t. VIII ; n° 3 sept 1920 ; et t. VIII, n° 58 sept 1920.
- CHAUFFARD. — Physiologie des insuffisances hépatiques. *Pr. Med.*, 13 déc. 1922 ; n° 99, p. 1073.
- *Leçon sur la lithiase biliaire*. Masson, 1922.
- CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Les lipoïdes en pathologie. 14^e Congrès français de Médecine, Bruxelles, 1920.
- CHAUFFARD. — Pathogénie de la lithiase biliaire. Rôle de l'hypercholestérinémie. *Pr. Med.*, 15 nov. 1913.
- CHIRAY et FIRMIN. — La réserve alcaline et l'acidité ionique de la bile humaine prélevée par tubage duodénal. *Arch. Mal. app. digestif*, mars 1935.
- CHIRAY et HESSE. — Rôle de « Gallblader » dans la sécrétion biliaire. *Pr. Med.*, 24 sept. 1932.
- CHIRAY, MARCOTTE et CUNY. — Syndrome humoral de la lithiase biliaire. *Pr. Med.*, 7 déc. 1932.
- CHIRAY et POVEL. — La vésicule fraïse, étude pathogénique, clinique et thérapeutique. *Ann. d'anat. path. et d'anat. norm. med. chir.*, t. III, n° 8, p. 769-786.
- CLAIR. — Essai expérimental et clinique sur l'action cholagogue de l'acide oléique. *Thèse Lyon*, 1911.
- D'AMATO. — Précipitation de la cholestérine biliaire. *Reforma medica*, 30 janv. 1915, p. 118.
- DE KUTHY. — *Bull. soc. Biol.*, mai 1935, n° 5, p. 774.
- DE LAVERGNE et KISSEL. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, p. 1014.
- DE LAVERGNE, KISSEL et STONKOFF. — Précipitation du cholestérol et ph. Études *in vitro*. *C. R. soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 166.

- DE LAVERGNE, KISSEL et COUILLAUT. — Influence de la concentration en ions hydrogène sur la précipitation ; relation avec la présence d'albumine ; études *in vitro*. *Soc. Biol*, 1934, p. 160-162, n° 116.
- DE LAVERGNE et KISSEL. — Etudes des conditions physico-chimiques de la formation des calculs biliaires. *Ann. de Med*, janv. 1935.
- Etudes critiques des théories pathogéniques de la lithiase biliaire. *Ann. de Med*, janv. 1935.
- DELBET et BEAUTY. — Du Mg et du Ca dans la bile. *Bull. Acad. de Med*, t. CVIII, 1931, p. 987.
- DELREZ. — *Soc. Biol. Paris*, 23 juil. 1932.
- DELREZ et CORNET. — *Liège Médicale*, n° 12, 23 mars 1924.
- DOMINICI. — *Thèse Paris*, 1854.
- DOYON et DUFOUR. — Recherches sur la teneur de la bile en cholestérine. *Soc. Biol*, 1896, p. 84.
- DURANTON. — La cholestérine et ses conditions de précipitation. *Thèse Paris*, 1908.
- ELMAN et TAUSIG. — Cholesterol content of « white bile » from sources, including contents of hydrops of gallblader.
- *Proc. Soc. exp. Biol. and Med*, t. 28, juin 1931, p. 1070-1074.
- Incurse in cholesterol of Gallblader bile following ligature of cystic duct. *ibidem*, p. 1066-1068.
- Addition of cholesterol to hepatic bile to Gallbladerinfluence. *Ibidem*, p. 1068-1070.
- *Journ. of Exp. Med*, 1931, t. 54, p. 775.
- EXNER et HAYROWSKI. — Zur Pathogenese der cholelithiasis. *Wiener Klin. Woch*, 1908, 7.
- FIESSINGER. — Le rôle du foie dans la pathogénie de la lithiase. *Cong. de Vichy*, 1932.
- FLANDIN. — Pathogénie de la lithiase biliaire. *Thèse Paris*, 1912. et *Arch. Mal. App. Digestif*, 1913, 7, p. 225.
- FOWEATHER et COLLINSON. — Certain chemical changes associated with gall-stones with special references to relation between gall-stones and hypercholestérolemia. *British Journ. of Surgery*, t. XIV, 1927, p. 583-606.
- GARDNER et GAINSBOROUGH. — Blood cholesterol studies in biliary and hepatic diseases. *Quart. J. Med*, 23, 465, 1930.
- GAMBLE et Mac IVER. — Acid-base composition of pancreatic juice and bile. *Journ. of exp. med*, 1928, n° 6, p. 849.
- GÉRARD. — Solubilité de la cholestérine animale dans quelques éléments de la bile. Contribution à l'étude de la formation des calculs biliaires. *C. R. Soc. Bio* ; 1905, t. I, p. 348.

- GOSSET, LOEWY et MAGROU. — Un mode de formation des calculs cholestériques. *C. R. Soc. Biol*, 31 juil 1920 ; p. 120.
- Sur le mode de formation des calculs de cholestérine. *Bull. et mem. Soc. de Chir*, 1921 ; p. 1391.
- GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérolémie. *Thèse Paris*, 1913.
- GRIGAUT. — Du cholestérol aux acides biliaires. *Bull. Soc. Chim. Biol*, 1928, 10, 937.
- Le trouble du métabolisme associé du cholestérol et des sels biliaires. *Congrès de la lithiase biliaire*, Vichy, 1932 ; t. 2, p. 126 et 266.
- GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Recherches expérimentales et cliniques sur le cholestérol de l'organisme et les sels biliaires de la bile. *Congrès de la lithiase*, Vichy, 1932. Communications diverses.
- La cholestérolémie. *Anal. Médical Français*, février 1935.
- HAMMARSTEN. — Handbuch der normalen und pathologischen. *Physiologie*, Berlin, 1929, p. 608.
- HARLEY et BARRAT. — *J. Physiolog*, 1930, 29, 341.
- HARTMANN. — Recherches expérimentales sur le mode de formation des calculs biliaires. *Soc. de Chir*, 27 fév. 1898, p. 168.
- HARTMANN. — Cholestérinémie et lithiase biliaire. *Journ. des Pratic*, 19 janv. 1924.
- HEPP. — *Thèse Paris*, 1934.
- HASTER. — The etiology and surgical pathology of gallstones. *Med. news New-York*, 1903, p. 529.
- ILLINGWORTH. — Cholesterisis of gallbladder ; clinical and experimental study. *Brit. Journ. Surg*, t. XVII, oct. 1929, p. 203-229.
- INOUE, USUKI et KUROGUCHI. — Experimentelle untersuchungen über die Gallensteine bildung. (cités par CHIRAY MARCOTTE et CUNY).
- JOHNSTON, RAVDIN, RIEGEL et ALLISSON. — Etude de la fonction vésiculaire. *J. Clin. investigation*, janv. 1933, *American Journ. of Physiolog*, 1932, p. 638-648, 656.
- JOHNSTON RAVDIN AUSTIN et MONRISSON. — Studies on gallbladder fonction. The absorption of calcium from the bile fre gall Blader. *American Journ. of Physiol*, 1932, XCIX, 648.
- KLINKERT. — Formation expérimentale des calculs biliaires. *Berl. Klin. Woch*, 1911, p. 355.
- KRAMER. — The pathogenesis of Gallstones. *Journal exp. New-York*, 1907, t. 9, 319.
- LABBE, DE MOOR et NEPVEUX. — La concentration en ions H du liquide duodénal prélevé par la méthode de Meltzer-Lyon. *C. R. Soc. Biol*, 1924, t. 50, p. 45.

- LAY MARTIN. — Biliary and duodenal studies. *Arch. of iner. med. Vev*, 1927, p. 275.
- LEMAIRE. — Les dépôts cholestériniques. *Thèse Paris*, 1928.
- LESCŒUR. — De l'action de l'eau de Vichy prise au griffon sur l'équilibre acidobasique de la bile. *Paris, Med*, 15 avril 1933.
- LITCHWITZ. — Zur genese der Gallensteine ; *Munch Med. Woch*, 1908, t. 12, p. 629.
- Experimentelleuntersuchunegen ueber die bildung von Niederschlägen in der Galle. *Deutsch Arch. f. Klin. Med*, 1908, t. 92, p. 100.
- Zusammensetzung der Galle. *Handouch der norm. und Path. Physiol.* t. 4, p. 510, 1929.
- LITCHWITZ et BOCK. — Der kalkgehalt der Galle und seine Bedeutung für die bildung der Gallensteine. *Feutsche med. Woch*, 1915, p. 1214.
- LOEWY. — La question de l'absorption ou de la sécrétion du cholestérol par la vésicule biliaire. *Arch. Mal. App. digestif*, nov. 1932, p. 937-955.
- MAC CARTHY. — *Ann. of Surg*, 1919, p. 132.
- MIGNOT. — Origine microbienne des calculs biliaires. *Arch. génér. de Méd*, août 1898.
- MIYAKE. — Statistische, klinische und chemische studien zur actiologie der Gallenstein. *Arch. f. Klin. Chir*, t. 101, p. 544.
- MOORE et PARKED. — *Proc. of. the roy. Soc*, t. 68, p. 64, 1901.
- NAUNYN. — A critise on cholelithiasis. *London new Sydenham society*, 1896.
- Beiträge zur entstehung und zum bader Gallensteine. *Mitteil a. d. Grenzzeb der Med. und Chir*, 1923, t. 36.
- NEUBAUER. — De la possibilité de produire des changements dans la concentration de la bile hépatique par des moyens expérimentaux. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak*, 1933, p. 393-401.
- NEWMANN. — Beitrag zum studium des Gallennderschlagel und Gallensteinebildung. Beitrag zur Path ; anat. und Zur Allgem. Path, Bd 86, 1931.
- NORGAARDT et HESSTAYSEN. — Wasserstoffion koncentration und Fermentgehalt in Duodenalsaft. *Acta med. Scandin*, 30 janv. 1928.
- PICKENS, SPANNER et BAUMANN. — The composition of Gallstones and their solubility in dog bile. *J. Biol. Chem*, 95, 505, mars 1932.
- POLICARD. — Recherches histo-chimiques sur les substances grasses absorbées au niveau de l'épithélium biliaire. *C. R. Soc. Biol*, 1914, p. 518.
- PORGES et NEUBAUER. — Physikalish chemische untersuchungen ueber das lecithin und cholesterun *Bio. chem. Zeitschr.*, 1907, t. VII, p. 52.
- RAMOND (Felix), POPOVICI, DANY. — A propos de l'étiologie de la lithiase vésiculaire. *Congrès de la lithiase*, Vichy, 1932.
- RAVDIN, MORRISON et SMYTH. — *Ann. of Surg*, 1929, t. 38, 867.

- RAVDIN, JOHNSTON, RIEGEL et WRIGHT. — The anion-cathion content of hepatic Gallblader bile. *Am. Journ. Physiol*, 1932, p. 317.
- REINHOLD et FERGUSON. — Reaction of human bile and its relation to Gallstones formation *Journ. Exp. med*, t. XLIX, 1929, p. 684.
- RIEGEL, RAVDIN, JOHNSTON. — The absorption of bile salts and cholesterol from the bile free bladder. *Am. Journ. Physiol*, t. XCIX, p. 656, 1932.
- ROSENTHAL et LICHT. — *Klin. Woch*, 1928, VII, 1952.
- ROVSING. — Nouvelle contribution à la pathogénie de la lithiase. *Act. Chir. Scandin*, 1923, t. 56, p. 207.
- Pathogénie des calculs biliaires et indications opératoires. I Vol. Masson, 1925.
- SHADE. — Zur geneseder Gallensteine. *Zeitschr. f. Exp. path u. ther*, t. 8, 1910.
- Beitrag zur Koncrementbildung. *Munch Med ; Woch*, 1911, n° 14, p. 723.
- STERN. — Ueber die Klinische Bedeutung der Cholesterin in der Galle. Die Experimentelle beeinflussung der cholesterin-Konzentration und des ph der Fustelgalle. *Arch ; f. exp. path u. Pharmak*, 1928, p. 221.
- TORINOUMI. — *Beitrag zur Path. anat. u. z. Allg ; Path*, t. 72, P. 456, 1924
- Van der ELST. — Nouvelles données expérimentales sur la physiopathologie de la vésicule biliaire. *Pr. Med*, 3 avril 1935.
- VARELA, VILAR et TERRA. — La cholestérine est-elle absorbée par la muqueuse de la vésicule biliaire ? *Soc. Biol. Montevideo ; rapporté dans Bull, et Mem. soc. biol. de Paris*, 1934, n° 115, p. 1652.
- WILKIE et DOUBILET. — Passage of cholesterol through the mucosa of the Gallblader. *Arch of Surg*. janv. 1933, p. 110.
- WINKERWERDER. — *Bull. John hopkins hosp*, 1930, p. 296.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Le dosage des sels biliaires dans la bile par la réaction phospho- vanillique	5
--	---

DEUXIÈME PARTIE

Recherches sur le cholestérol et les sels biliaires dans la bile recueillie par tubage duodénal

CHAPITRE I. — Rappel historique	13
CHAPITRE II. — Critique de la méthode	16
CHAPITRE III. — Les indices biliaires	22
CHAPITRE IV. — Résultats d'une statistique de 400 tubages duodénaux	25

TROISIÈME PARTIE

Recherches expérimentales sur le chien porteur d'une fistule biliaire

CHAPITRE I. — Choix de la technique	51
CHAPITRE II. — L'excrétion des principes biliaires à l'état physio- logique	53
CHAPITRE III. — Influence de la splénectomie sur l'excrétion des sels biliaires et du cholestérol	57
CHAPITRE IV. — Action des constituants de la bile sur l'excrétion des sels biliaires et du cholestérol	61

CHAPITRE V. — Action des principaux cholérétiques.....	67
CHAPITRE VI. — Relations expérimentales du cholestérol et des glycotaurocholates	73

QUATRIÈME PARTIE

Part respective du cholestérol et des sels biliaires dans la pathogénie de la lithiase biliaire

I. — Rappel historique	81
II. — Relations <i>in vivo</i> du cholestérol et de l'acide cholalique	83
III. — Relations <i>in vitro</i> du cholestérol et de l'acide cholalique	86
IV. — L'Absorption élective des sels biliaires par la paroi vésicu- laire entraîne-t-elle la formation de calculs du cholestérol	93
CONCLUSIONS	96
BIBLIOGRAPHIE	101

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE. — SAINT-AMAND (CHER). — 13-3-1936.
